VI. 8/9. Ausgegeben am 25. Juni 1906. Einzelpreis M. 1.50.



Würzburger Abhandlungen

aus dem

Gesamtgebiet der praktischen Medizin.

herausgegeben von

Prof. Dr. Joh. Müller und Prof. Dr. Otto Seifert.

VI. Band. 8/9. Heft.

Über Wesen und Ursachen der Geschwülste.

Von

Prof. Dr. Max Borst in Göttingen.



Würzburg.
A. Stuber's Verlag (Curt Kabitzsch).
1906.



Einzelpreis pro Heft M. —.75. Jährlich erscheinen 12 Hefte, die zusammen einen Band von ca. 20 Druckbogen bilden. Subscriptionspreis pro Band M. 7.50.

Über Wesen und Ursachen der Geschwülste.

Von

Max Borst, Göttingen.

Wer sich an die Forschung nach den Ursachen der Geschwülste wagen will, muss vorher wenigstens den Versuch gemacht haben, dem Wesen dieser rätselhaften Bildungen näher zu kommen. Das kann nur von einem möglichst umfassenden Standpunkt aus geschehen, von dem aus sich ein Überblick bietet über die gesamten, höchst mannigfaltigen Formen, unter welchen der geschwulstbildende Prozess in die Erscheinung tritt. Leider wird in der ätiologischen Geschwulstforschung sehr oft nur ein Teil des Ganzen ergriffen, es werden die vielfältigen Zusammenhänge dieses einseitig erfassten Teiles übersehen, und Theorien und Hypothesen geschmiedet, die nicht umfassend genug sind und daher am Kerne des Problemes vorbei zielen. Wir wollen es versuchen, diesen Fehler zu vermeiden, und zunächst in kurzen Strichen das Gebiet umgrenzen, in welchem wir nach Ursachen forschen möchten.

Überblicken wir alle Vorgänge, die mit Schwellung, Volumszunahme einhergehen, so werden sich von vornherein als nicht zum Gebiete der echten Geschwülste zugehörig alle jene pathologischen Verhältnisse ausscheiden lassen, die nicht mit einer Neubildung von Gewebe einhergehen. Schwellungszustände im weitesten Sinne des Wortes können durch Hyperämie, Transsudation, durch Exsudate und Extra vasate zustande kommen. Geschwulstartige Volumszunahmen — rein quantitativ genommen! — können durch Ausdehnung von präformierten oder neugeschaffenen Hohlräumen entstehen: die verschiedenen Arten von Zysten gehören hierher. Aber das alles hat mit einer echten Geschwulstbildung nichts zu tun. Wesentlich für die letztere ist die Neubildung von Gewebe. Aber auch bei der Regeneration, bei der Hypertrophie und Hyperplasie, bei den entzündlichen

Wucherungen haben wir es mit Neubildung zu tun; und doch haben wir allen Grund zwischen diesen Vorkommnissen und den echten Geschwülsten, den autonomen Gewächsen (Thoma), den Blastomen (Beneke), zu unterscheiden.

Eine kurze Darstellung des Wesens der regenerativen, hyperplastischen, entzündlichen Wachstumsvorgänge wird die Eigenart des geschwulstbildenden Prozesses deutlich hervortreten lassen. Bei der Regeneration handelt es sich um den Ersatz von verloren gegangenem Gewebe durch neugebildetes. Die Neubildung erfolgt dabei völlig gesetzmässig und stellt eine mehr oder weniger gelungene Wiederholung der organischen Entwickelung dar (Marchand). Wir unterscheiden physiologische und pathologische Regeneration. Bei der ersteren (Haut, Schleimhäute, blutbildende Organe, Talgdrüsen, Geschlechtsdrüsen) folgt dem physiologischen Verbrauch durch Zelluntergang im gleichen Schritte der Ersatz durch völlig gleichwertiges Material (sog. Wechselgewebe im Gegensatz zu den sog. Dauergeweben [Marchand]). Bei der pathologischen Regeneration kann das neugebildete Gewebe quantitativ und qualitativ dem verloren gegangenen entsprechen (vollkommene Regen.), oder es bleibt die Struktur der Neubildung hinter dem physiologischen Vorbild zurück, oder es ist neben der strukturellen Abweichung auch noch eine funktionelle Minderwertigkeit vorhanden (unvollkommene und atypische Regeneration). Auch wird der Fall beobachtet, dass ein quantitativer Exzess des regenerativen Wachstums zustande kommt, ja es ist bei der pathologischen Regeneration ein solcher Überschuss der Bildung durchaus nicht selten — allerdings meist nur als vorübergehende Erscheinung, indem im Verlauf des Prozesses das Zuviel wieder abgebaut wird. Die erwähnten Differenzen der regenerativen Neubildungen gegenüber dem physiologischen Vorbild beruhen aber nicht auf einem primären Fehler des Wachstums; dies letztere setzt sich vielmehr völlig typisch in Szene, d. h. es erfolgt im Banne der bei der normalen Entwicklung wirksamen (ursächlich allerdings ganz und gar nicht aufgeklärten) Regulationen und Korrelationen. Aber das Wachstum bei der Regeneration erfährt oft sekundäre Störungen durch mancherlei äussere Einflüsse, unter welchen entzündungserregende Schädlichkeiten eine grosse Rolle spielen, ferner mechanische, physikalische, chemische Einwirkungen in Betracht kommen. Auch sind die der Regeneration vorausgehenden Gewebszerstörungen manchmal so ausgedehnt, dass die Ernährung des regenerativ neugebildeten Gewebes leidet und die empfindlicheren, spezifisch-differenzierten Kontingente des Neubildungsproduktes Schaden nehmen, während das nicht spezifische Gewebe (Bindegewebe, Gefässe) eine grössere Entfaltung erlebt. Als treffende Beispiele für derartige in quantitativer und qualitativer Richtung einwirkende Störungen des regenerativen Wachstums, die auch zu geschwulstähnlichen Pro-

dukten führen können, sind die luxuriierenden Granulome, der Callus luxurians, ferner das sog. Amputationsneurom zu nennen; letzteres ist durchaus keine echte Geschwulst; es handelt sich dabei vielmehr um eine durch die Prozesse der Wundheilung und Narbenbildung komplizierte und dadurch gestörte, primär aber durchaus typisch inaugurierte Regeneration der Nervenfasern.

Die gelegentlichen Abweichungen des bei der Regeneration neu gebildeten Gewebes von der Norm sind also sekundär. Die Ursachen der Regeneration sind zwar noch nicht genügend aufgeklärt, aber es ist uns doch möglich, darüber einigermassen befriedigende Vorstellungen zu bilden: Weigert und Ribbert legen hierbei den grössten Wert auf den Fortfall von Wachstumshindernissen, die Verminderung oder gar Aufhebung der Gewebsspannung. Ich vertrete in Übereinstimmung mit anderen Autoren (neuerdings wieder z. B. Marchand) die Ansicht, dass es auch direkte Wachstumsreize gibt: Anregungen zu erhöhter Funktion durch adäquate und andere (chemische, mechanischer) Reize; unter dem Einfluss wiederholter solcher dissimilatorisch erregender Reize Steigerung der Assimilationsprozesse, Substanzvermehrung der Zelle, Zellteilungen [1]).

Erhöhte Ansprüche an die funktionellen Leistungen kommen vor allem bei jener besonderen Form der pathologischen Regeneration in Betracht, die wir als kompensatorische Hypertrophie bezeichnen; es ist hierbei oft nicht nur eine einfache Hypertrophie der Elementarteile, sondern auch Vermehrung derselben (numerische Hyperplasie) vorhanden. Hierher gehören u. a. die Neubildungsvorgänge, die nach Verlust grösserer Abschnitte von Organen (oder — bei doppelt vorhandenen Organen — nach Verlust des einen ganzen Organes) auftreten und bei welchen jedenfalls ein morphologisch und physiologisch hochwertiges Material geliefert wird. Die hier in Betracht zu ziehenden Neubildungsprodukte sind nicht selten sehr umfangreich und können in ihrem äusseren Habitus an echte Geschwülste erinnern (z. B. knotige Hypertrophie und Hyperplasie der Leber). Zum Verständnis dieser, wie überhaupt aller Erscheinungsformen der Regeneration muss man auch berücksichtigen, dass den einzelnen Organen von Hause aus ein höchst verschiedener Grad von Reproduktionsfähigkeit innewohnt.

Wenn wir nach dieser kurzen Erörterung der regeneratorischen Wucherungen auf das Gebiet der entzündlichen Neubildung (entzündliche Hyperplasie) übergehen, so betreten wir damit ein Gebiet,

[1]) Vgl. hiezu Verworn, Zeitschrift f. allg. Physiologie, Bd. VI. Die Steigerung der Assimilation, die zur Vergrösserung der Zelle und (nach Erreichung ihrer spezifischen Wachstumsgrenze) zur Teilung führt, erklärt Verworn nach den Gesetzen chemischer Gleichgewichtszustände (Massenwirkungsgesetz) aus dem vermehrten Nahrungszufluss, der bei erhöhter funktioneller Tätigkeit der Zelle durch Selbstregulation zustande kommt.

welches den blastomatösen Prozessen sehr nahe steht. Aber prinzipiell können wir auch hier trennen. Die entzündliche Hyperplasie zeigt uns ein normales, nur entzündlich beschleunigtes Wachstum (v. Rindfleisch). Damit ist kurz gesagt, dass auch bei der entzündlichen Hyperplasie das Wachstum sich von vornherein in der normalen Bahn bewegt, und dass lediglich die Konkurrenz entzündungserregender Schädlichkeiten Abweichungen zustande bringt, die sich in einer Beschleunigung der Neubildungsvorgänge und nicht selten auch in strukturellen und funktionellen Besonderheiten des Neubildungsproduktes zu erkennen geben. Für diese Differenzen ist der abnorme Reizzustand, unter welchem sich das Wachstum vollziehen muss, in erster Linie verantwortlich zu machen. Die Qualität, Ex- und Intensität, der wechselnde Angriffspunkt der beregten Irritationen erklärt zur Genüge die wechselvollen Formen, unter welchen das entzündliche beschleunigte Wachstum hervortritt. Klare Beispiele solcher entzündlicher Hyperplasien sind die gewöhnlichen polypösen Wucherungen der Schleimhäute. Die quantitative Seite der Neubildung darf auch hier nicht ausschlaggebend sein für die Auffassung, ob echte Geschwulst oder nicht. Es kommt vielmehr auf die Frage an, ob primäre qualitative Besonderheiten des Wachstums zu erkennen sind. Und diese Frage ist für das einfach entzündlich hyperplastische Wachstum zu verneinen.

Auch über die Ursachen des entzündlich hyperplastischen Wachstums können wir uns Gedanken machen: abnorme Reizung der funktionellen und nutritiven Kräfte der Zellen (Erhöhung der Dissimilation und Assimilation) durch die verschiedensten entzündungserregenden Schädlichkeiten kommt vor allem in Betracht; ferner mögen auch Gewebsentspannungen, Fortfall von Wachstumshindernissen, kurz Störungen des Gewebsgleichgewichts, in Berücksichtigung zu ziehen sein; neben histomechanischen Alterationen werden auch histochemische von Bedeutung sein, ganz abgesehen davon, dass die entzündlich-hyperplastischen Prozesse meist mit Wachstumsvorgängen regenerativer Natur vermischt sind, weshalb auch noch die für letztere gültigen ursächlichen Momente in die Rechnung einzustellen sind.

Es ist gegen die hier empfohlene Trennung von Regeneration und Hyperplasie einerseits, echter Geschwulstbildung andererseits, manches eingewendet worden, und man hat betont, dass Wundheilung, Regeneration, entzündliche Neubildung, Hyperplasie und Geschwulstbildung nur als graduell verschiedene Prozesse gelten können. Dem kann ich nicht beipflichten. Um Wachstum durch Neubildung von Zellen und Interzellularsubstanzen handelt es sich freilich bei allen diesen Prozessen. Aber ich behaupte, dass das blastomatöse Wachstum ein von allen anderen Formen des Wachstums prinzipiell verschiedenes ist und ich erfreue mich hier der Übereinstimmung

Beneke's, welcher alle Wachstumsformen in die Kategorie des physiologischen Wachstums einreiht, nur nicht das geschwulstmässige Wachstum, welches er als eine ganz einzig dastehende Form, als pathologisches (blastomatöses) Wachstum bezeichnet. Wenn darauf hingewiesen wird, dass es Fälle gibt, bei welchen eine von vorneherein nicht blastomatöse Neubildung die Charaktere einer echten Geschwustbildung erwirbt (Beispiele: Die sogen. Kallussarkome, Übergang der Hypertrophie und Hyperplasie der cirrhotischen Leber in Adenom und Krebs), so zeigt sich in diesen unbestreitbaren Tatsachen nur, dass dieselben Ursachen, welche in einem bis dahin gesund erscheinenden Gewebe bei dessen geschwulstmässiger Entartung wirksam sind, auch in einem hypertrophischen, hyperplastischen, entzündlich wuchernden Gewebe zur Geltung kommen und das Wachstum in jene eigenartige und prinzipiell besondere Bahn lenken können, die wir bei den echten Geschwülsten betreten sehen. Auch könnte man in der Deutung der erwähnten Tatsachen so weit gehen, dass man annimmt, die Hypertrophie und Hyperplasie gäbe einen günstigen Boden ab für die Manifestation jener besonderen Ursachen, die für die Blastomatose gelten; jedoch spricht die Erfahrung nicht allzu sehr für eine solche Annahme.

Freilich wird man von dem eben entwickelten, prinzipiell scheidenden Standpunkt aus viele Neubildungen, die landläufig als echte Geschwülste gelten, nicht als solche anerkennen können: Nicht nur die schon erwähnten luxurierenden Granulome (Caro, Callus luxurians), die Amputationsneurome, sondern viele andere Dinge würden aus der Liste der echten Blastome zu streichen sein: z. B. die Hyperplasieen der Leber, die oft so geschwulstähnlichen Hyperplasieen der Schilddrüse, die sogen. Hypertrophieen der Prostata, die vulgären Schleimhautpolypen, viele Ecchondrosen, Exostosen usw.

Ehe wir nun das Eigenartige des Wesens der Blastomatose zusammenfassend betrachten, soll vorher noch jener Gruppe von entzündlichen Neubildungen gedacht werden, die unter dem Namen der infektiösen Neubildungen, infektiösen Granulationsgeschwülste oder infektiösen Granulome bekannt sind. Die jetzt allgemein durchgeführte Trennung dieser Neubildungen von den echten Geschwülsten hat einige Schwierigkeiten bereitet, nicht nur weil in der Gruppe der infektiösen Granulome gelegentlich sehr umfangreiche, an echte Tumoren erinnernde, auch zum Zerfall neigende Gewächse zur Beobachtung kommen, sondern weil auch in der Entwickelung und dem Verlauf des Neubildungsprozesses (Metastasen!), sowie in seiner Rückwirkung auf den Allgemeinzustand eine tiefer begründete Übereinstimmung mit den echten Geschwülsten zu bestehen schien. Neuerdings fehlt es allerdings auch nicht an Versuchen, die aufgestellten Grenzen wieder zu verwischen: man weist

auf die sog. syphilitischen Sarkome und auf gewisse bisher den Blastomen zugerechnete Neubildungen (sogen. maligne Lymphome) hin, für die man eine infektiöse Ursache postuliert (ohne sie allerdings bisher nachgewiesen zu haben) und die dementsprechend als eine besondere Art von infektiösen Granulomen gehalten werden.

Der wesentliche Unterschied, der zwischen den infektiösen Granulomen und echten Geschwülsten besteht, zeigt sich nicht nur etwa in der Tatsache, dass wir bei ersteren (mit wenigen Ausnahmen) die exogene Ursache, die Spaltpilze, genau kennen, während uns bekanntlich bei den Geschwülsten gerade der Mangel einer zureichenden äusseren Ursache besonders auffällt, sondern auch in vielen anderen Richtungen. Die infektiösen Neubildungen geben ein besonderes prägnantes Beispiel für die bereits vorhin hervorgehobene Tatsache, dass ein von Hause aus typisch in Szene gesetztes Gewebswachstum infolge sekundärer Einwirkungen von seinem richtigen Wege abgelenkt werden kann, so dass ein in struktureller und funktioneller Hinsicht abnormes Produkt zustande kommt. Die in die Gewebe eindringenden Spaltpilze und deren Gifte rufen eine (unter Umständen sehr bedeutende) Gewebsneubildung hervor; es entsteht ein sogen. Granulationsgewebe, welches — man denke hier z. B. an die Verkäsung des Tuberkels — gewissermassen auf der halben Höhe seiner Entwickelung zerfällt, also nicht die typische Ausreifung erlangt. Aber die Ursache dieses Mangels einer völligen Reifung des neugebildeten Gewebes — ein Charakteristikum auch der echten Geschwülste, wie wir gleich hören werden! — ist nicht etwa in einer aus inneren Fehlern der wuchernden Zellen und Gewebe resultierenden primären Abweichung vom Wachstumstypus zu suchen, sondern in den die normale Entwickelung störenden äusseren Einflüssen — eben den Spaltpilzen, deren Toxinen und Endotoxinen. Kommt die Wirkung der letzteren in Wegfall, dann kann das Granulationsgewebe der infektiösen Neubildungen — soweit es noch als solches vorhanden ist — seine bis dahin gestörte Entwickelung wieder in der normalen Linie fortsetzen und vollenden (Beispiel: fibröse Metamorphose nicht verkäster Tuberkel). Wir haben es sonach mit einer gestörten Reaktion der Gewebe zu tun, und in den Vordergrund des Interesses rückt nicht die Gewebsneubildung an sich, sondern das ihr zugrunde liegende und sie wesentlich beeinflussende ätiologische Moment. Dieses ist das spezifische Agens der betreffenden Erkrankung, das ihr den besonderen Charakter verleiht und die Art des Ablaufs derselben bestimmt; die Gewebsbildung ist als reaktiver Vorgang — ganz im Gegensatz zu den Blastomen, bei welchen gerade die Gewebsbildung das Spezifische ist — von untergeordneter Bedeutung. Darauf haben alle Pathologen, neuerdings u. a. wieder Orth, Beneke und v. Hansemann eindringlichst hingewiesen.

Die Fähigkeit zur Generalisation, die sogen. Metastasenbildung, ist den infektiösen Granulomen ebenso eigen, wie den echten Geschwülsten. Und doch — welcher fundamentale Unterschied hier und dort! Auch in dieser Richtung zeigt sich, dass bei den Blastomen — nicht aber bei den infektiösen Granulomen — die Gewebsbildung das Spezifische ist. Die Geschwulstmetastase beruht auf Verschleppungen des Geschwulstgewebes, und das verschleppte Gewebe selbst ist es ganz allein, das zur neuen Geschwulst heranwächst, diese ist also nur ein „Ableger“ (Orth) der alten. Die Zellen des metastatisch befallenen Ortes verhalten sich passiv oder geraten in reaktive Wucherung, sie werden aber niemals zu Geschwulstzellen, selbst dann nicht, wenn sie den verschleppten Tumorzellen kongenial sind. Es fehlt also, wie Marchand sagt, bei der Metastasenbildung der malignen Geschwulst das charakteristische Moment der Infektion, „dass nämlich spezifische Infektionserreger als solche einen bestimmten, und zwar stets denselben Krankheitsprozess hervorrufen, wo sie hingelangen und geeignete Existenzbedingungen finden.“ Bei der Metastase der infektiösen Granulome wird der spezifische Erreger verschleppt, und wo er zu sekundärer Ansiedlung gelangt, da spielt sich wieder der gleiche Prozess der Gewebsreaktion ab, wie am Ort des primären Angriffes der Krankheitsursache — das neue Gewebe entsteht hierbei aus dem Gewebe des neubefallenen Terrains.

Auch für das oft unaufhaltsame Fortschreiten des Prozesses bei den infektiösen Neubildungen und für ihre Fähigkeit zu rezidivieren, muss auf die Eigenart des spezifischen Erregers hingewiesen werden; in dem Charakter der Gewebsbildung liegen diese Erscheinungen nicht begründet — wohl aber bei den echten Geschwülsten.

Wir gehen jetzt auf eine Charakteristik des Wesens dieses letzteren ein. Das geschwulstmässige Wachstum zeichnet sich vor allen anderen Formen des Wachstums durch seine von vornherein hervortretende Selbständigkeit und Unabhängigkeit („Autonomie“) aus. Die Wucherung setzt sich von Anfang an in einen gewissen Gegensatz zum umgebenden Gewebe, verdrängt das letztere oder dringt eigenmächtig und zerstörend in dasselbe vor. Diejenigen (wahrscheinlich sehr komplizierten) Faktoren, welche — unter normalen Verhältnissen zusammenwirkend — die in den Zellen gelegenen, sowohl für deren eigenes als für deren altruistisches Leben gültigen Kräfte regulieren, sind also in der Geschwulstbildung gestört. Das Geschwulstgewebe verhält sich wie ein neues, autonomes Organ, das sich dem Plane und Haushalt des Gesamtorganismus nicht sinnvoll einfügt, sondern von letzterem nur Stütze und Ernährung bezieht. Auch in bezug auf den Stoffwechsel verhalten sich die Geschwülste vielfach ganz selbständig (Lipome z. B. schwinden

nicht bei allgemeiner Abmagerung). Bei der Regeneration, Hypertrophie und Hyperplasie dagegen ist das neugebildete Gewebe vollkommen organisch und altruistisch in das alte eingefügt und dementsprechend auch in bezug auf seine Gefässe und Nerven in typischer Weise seinem Mutterboden angeschlossen. Über die speziellen Verhältnisse der Gefässe und Nerven bei der Geschwulstbildung fehlen zwar noch ausgedehntere Untersuchungen. Man hat aber häufig gefunden, dass die Blastome auch in bezug auf ihr Gefässsystem sich sehr selbständig verhalten; von eigenen Nerven der Geschwülste ist aber so gut wie nichts bekannt.

Auch bei den infektiösen Neubildungen ist die organische Kontinuität zunächst durchaus gewahrt: wenn hier im weiteren Verlaufe Zerfallsprozesse, Ulzerationen und Destruktionen häufig zustande kommen, so ist wohl zu bemerken, dass an solchen Lösungen des Zusammenhanges nicht die Selbständigkeit der Gewebswucherung die Schuld trägt, dass sich nicht, wie bei den Blastomen, das wuchernde Gewebe zu den anderen Geweben in Gegensatz, Zelle gegen Zelle in den Kampf auf Leben und Tod stellen, sondern dass es sich um einen Kampf der Zellen und Gewebe für einander und gegen einen fremden Feind, nemlich gegen die eingedrungenen Parasiten, handelt. Die Wirksamkeit dieser Parasiten, nicht die des wuchernden Gewebes ist es, welche sowohl für das Fortschreiten des Prozesses in die Nachbarschaft, wie für die Zerfallsprozesse und die Zerstörung der Kontinuität verantwortlich zu machen ist.

Die Selbständigkeit des geschwulstmässigen Wachstums zeigt sich in ganz besonderer Weise bei den sog. malignen Blastomen in der Destruktivität und Metastasenbildung. Hierbei erweist sich die Wachstumsenergie eines Gewebes in einem so hohen Grade unbeschränkt, wie es sonst nirgends und niemals vorkommt. Verschleppte Geschwulstzellen wachsen zu neuen Geschwülsten heran, während eine Verpflanzung nicht blastomatöser Zellen und Gewebe, — komme sie auf natürlichem Wege (vgl. die Verschleppung von Placentarzellen, Leberzellen, Knochenmarksriesenzellen etc.) oder künstlich, experimentell, zustande — niemals zur Geschwulstbildung führt. Es wurde auch hier und da beobachtet, dass Geschwülste, die sonst als gutartig gelten, und die ihrer Struktur nach wenigstens zu der Gruppe der sich nicht generalisierenden Neubildungen gerechnet werden dürfen, gelegentlich doch Tochtertumoren auf dem Blut- oder Lymphweg erzeugen (Myome, Chondrome etc.) — ein Hinweis darauf, dass gut- und bösartige Geschwülste in ihrem Wesen enge verwandt sind, und dass sie demnach unter einem gemeinsamen Gesichtspunkt auch ätiologisch betrachtet werden müssen.

Ein zweites Charakteristikum des geschwulstmässigen Wachstums liegt in der Atypie des Neubildungsproduktes. Das Wachstum

erweist sich nicht nur als ein quantitativ übermässiges, sondern es excediert auch in qualitativer Richtung: Alle echten Geschwülste zeigen in bezug auf die gröbere oder feinere Struktur und in bezug auf ihre physiologischen Verhältnisse (funktionelle Wertigkeit, Stoffwechsel etc.) Differenzen gegenüber dem Mutterboden. Und diese Differenzen sind nicht etwa sekundärer Natur, wie die früher erwähnten Abweichungen bei der atypischen Regeneration, der entzündlichen und infektiösen Hyperplasie, sondern sie treten von vornherein hervor, sie sind primär. Das Wachstum scheint bei den echten Geschwülsten von vornherein in falscher Bahn befindlich.

Alles Wachstum — mit Ausnahme des blastomatösen — zeigt vom ersten Beginne an jene bewundernswerte Regulation, welche wir aus der normalen Entwickelung her kennen und welche das besondere Verhalten der einzelnen Zellen und Gewebe zueinander sowohl, als wie zum Ganzen, bestimmt. In den komplizierten Mechanismus der erwähnten Regulationen sucht die von Roux begründete Entwickelungsmechanik tiefere Einblicke zu verschaffen. Es wird nun neuerdings (Israel, Beneke, E. Albrecht) versucht, auch die Geschwülste vom Standpunkte der Entwickelungsmechanik zu erfassen, und es ist ein solcher Versuch nicht nur berechtigt, sondern auch vielversprechend. Es ist richtig, dass viele Geschwülste Wiederholungen typischer physiologischer Gebilde darstellen. Die Kenntnis der bestimmenden Faktoren des normalen Wachstums kann daher gewiss äusserst fruchtbringend sein für ein tieferes Verständnis der prinzipiellen Besonderheiten des Geschwulstwachstums. Auf diese Besonderheiten ist aber immerhin der grösste Nachdruck zu legen. Das Geschwulstwachstum zeigt eben nicht jene typische Regulation und Korrelation, welche das übrige Wachstum beherrscht, sondern es ist in dieser Richtung fehlerhaft und zwar primär fehlerhaft. Es tritt, wie Beneke bemerkt, besonders bei den malignen Blastomen das „typische Wachstum" im Sinne von Roux, d. h. das Wachstum ohne regulatorische Differenzierung hervor. Wenn also die Geschwülste mehr oder weniger deutliche Nachbildungen normaler Gewebe und Organe (Parallelbildungen, Organoide — E. Albrecht) genannt werden, so handelt es sich eben immer um fehlerhafte Nachbildungen, um verzerrte Spiegelbilder der normalen Organe; bei vielen malignen Blastomen kann man allerdings auch davon kaum mehr reden. E. Albrecht weist darauf hin, dass man auch in Karzinomen und Sarkomen „organbildende Tendenzen": Drüsenbildungen in Krebsen, Strukturen entsprechend dem Gefässverlauf, Kapselbildung bei Sarkomen, statische Strukturen in Osteosarkomen etc. finde. Aber gewisse ganz indifferente, maligne Blastome lassen auch derartige organoide Charaktere vermissen. Der primäre Fehler des Wachstums kann eben die verschiedensten Grade erreichen. Es ist nun sehr wohl möglich, dass eine entwicklungsmechanische Betrachtung der Geschwülste auch in ätiologischer Hinsicht wichtige Aufklärungen geben würde; leider sind aber bis jetzt unsere Kenntnisse der Ursachen und Bedingungen der normalen Entwickelung noch sehr dürftig, so dass wir wohl dem Programme zustimmen können, dessen Ausführung aber in weite Ferne gerückt sehen.

Stets bedeutet die Atypie des blastomatösen Wachstums eine Minderwertigkeit des Neubildungsproduktes; und in diesem Sinne ist es durchaus berechtigt, von einem degenerativem Wachstum zu sprechen, wie ich gegenüber einigen Einwänden gegen eine solche Bezeichnung besonders betonen möchte. Auch Beneke spricht von einem „Niedergang des Zellenlebens" bei dem Ge-

schwulstwachstum. Der Grad dieser Minderwertigkeit ist freilich bei den einzelnen Blastomen sehr verschieden (homoio-heterotypische Geschwülste, Geschwülste mit vorgeschrittener oder geringer Gewebsreife). Er ist selten so bedeutend, dass man für das Neubildungsprodukt weder in den Geweben des ausdifferenzierten, noch des sich entwickelnden Organismus ein annähernd zutreffendes Analogon auffinden kann. In der Regel stellen die Geschwülste mehr oder weniger deutliche, wenn auch immer unvollkommene Imitationen der normalen Gewebe dar, wobei allerdings oft ein sehr undifferenzierter Zustand, der bei dem normalen Wachstum bezw. bei der normalen Entwickelung ein Durchgangstadium darstellt, stationär wird. Manche Blastome imitieren nicht nur ein einziges der Normal-Gewebe, sondern mehrere, und wir sehen dabei nicht selten die Genese eines ganzen Organes oder einer ganzen Körperregion (Mischgeschwülste), ja eines ganzen Organismus (Teratome) in stümperhafter Weise kopiert. E. Albrecht bezeichnet sogar alle Geschwülste als Organoide, als Schwesterbildungen, Variationen der normalen Organe.[1]) Da manche Geschwulstgewebe nur mit unfertigen Geweben des Körpers verglichen werden können, hat man auch von einem „embryonalen" Charakter der Geschwülste gesprochen, wohl auch von einer Rückkehr der Zellen zum embryonalen Zustand („zellulärer Atavismus"). Der Ausdruck ist unpassend, denn ein embryonales Gewebe ist ein solches, welches die Bedingungen zu typischer Fortentwickelung in sich trägt. Das ist aber gerade bei dem blastomatösen Wachstum nicht der Fall.

Einen gewissen Grad von Verwandlungsfähigkeit freilich behalten auch die normalen Körpergewebe nach Vollendung der Entwickelung bei; aber diese „Metaplasie", welche dem Gesetz der Spezifität der Zellen keinen wesentlichen Abbruch tut, hat ihre durch die artliche Verwandtschaft gezogenen Grenzen, Grenzen, die zum mindesten durch die Keimblätter gegeben sind. Manchmal kommt es dabei wirklich zu einem Rückgang der Zellen auf demselben Wege, den sie bei ihrer normalen Entwickelung (der Prosoplasie v. Hansemann) genommen hatten — einen Vorgang, den Ribbert Rückschlag, Beneke Opisoplasie nennt; dabei können die Zellen durch abnorme Beanspruchungen auch zu Leistungen veranlasst werden, welche bei normalem Ablauf der Entwickelungsvorgänge nur von Elementen weiter zurückliegender Entwickelungsstadien zu erwarten sind — umfassenderes „regulatorisches Gestaltungsvermögen", umfassendere „prospektive Potenzen" der Zellen! Eine derartige Rückentwickelung auf der normalen Linie kommt aber bei den Blastomen gar nicht vor. Das Einfacherwerden, die sog. Entdifferenzierung der Geschwulstzellen, die Abnahme der funktionellen, die Zunahme der vegetativen

[1]) Vgl. hiezu die Anmerkung auf S. 229.

Kräfte (Beneke) in den Geschwulstzellen erfolgt auf einer pathologischen Linie, und diesen ganz aparten, nur für die Geschwülste geltenden Vorgang nennt v. Hansemann Anaplasie, Beneke Kataplasie.

Die Selbständigkeit und Unabhängigkeit des Wachstums, sowie dessen primäre morphologische und physiologische Abweichungen vom Typus sind als die Hauptcharakteristika des blastomatösen Prozesses anzusehen. Es ergeben sich aber noch weitere, wenn auch mehr untergeordnetere Eigentümlichkeiten aus einer Betrachtung der Bedeutung der geschwulstmässigen Wucherung für den Gesamtorganismus. Es sind nämlich die Geschwülste zum mindesten überflüssige Bildungen, Luxusprodukte, welche den Körper in keiner Weise zum Nutzen gereichen, in den meisten Fällen sogar direkt schädliche, verderbliche Leistungen des Körpers darstellen; es richtet sich der Organismus durch sein Wachstum selbst zugrunde.

Wenn in manchen Geschwülsten, auch in malignen, noch Sekrete (Kolloid, Galle, Schleim) geliefert oder andere physiologische Funktionen (Horn-, Knochenbildung, Blutbildung)[1] ausgeübt werden, so können diese Sekrete und anderweitigen Produkte nicht nur in ihrer chemischen Zusammensetzung von dem entsprechenden physiologischen Analogon verschieden sein, sondern sie können auch nicht, selbst wenn sie chemisch identisch wären, dem Organismus zugute kommen, weil u. a. z. B. jene Einrichtungen in den Geschwülsten fehlen, welche die gelieferten Sekrete an die richtige Stelle brächten (Ausführungsgänge!). Sind besondere Einrichtungen, wie bei der sog. inneren Sekretion, nicht nötig, so kann das in Blastomen gebildete Sekret eventuell dem Organismus zugute kommen (cfr. Ausbleiben des Diabetes bei dem vom Parenchym des Pankreas ausgehendem Krebs, des Morbus Addison bei geschwulstmässiger Entartung des Nebennierengewebes etc. v. Hansemann). Aber dieser eventuelle Nutzen ist ein ganz zufälliges, beiläufiges Ergebnis der Geschwulstwucherung, während bei allen Formen des nicht blastomatösen Wachstums das Vorhandensein eines Bedürfnisses die Ursache für die Entstehung einer Neubildung ist, die sich in morphologischer und physiologischer Hinsicht, also auch funktionell, von vorneherein darauf einrichtet, das Bedürfnis zu befriedigen.

Beneke behauptet gleichfalls, dass die Geschwülste auch funktionell minderwertige Bildungen seien. Das Wesen der Funktion liege nicht einfach in dem Auftreten bestimmter Produkte an sich, sondern

[1]) In einem (in die Harnblase metastasierenden) Duraendotheliom, das E. Albrecht beschrieb, wurden von den Endothelien der Geschwulstbluträume Blutkörperchen gebildet und direkt ins Blut abgesetzt; hier konnte also die hämatopoetische Funktion des Blastoms dem Organismus zugute kommen. Blutbildung in einem periostalen Osteoidsarkom beobachtete auch der Verfasser.

in der Normierung und Regulierung nach den Erfordernissen des Gesamtorganismus. In Lipomen werde zwar Fett gebildet, aber die Fettbildung werde nicht wie im normalen Fettgewebe ausreichend reguliert (vgl. das Fortbestehen und Wachstum von Lipomen bei allgemeiner Abmagerung!). Das korrelative Verhältnis der Zellen sei in den Blastomen gestört, das Geschwulstgewebe füge sich, weil es ein krankes, pathologisches Gewebe sei, nicht altruistisch in den Gesamtkörper ein. Übt es auch spezifische Funktionen aus, so ist es doch, als Ganzes in seinem Verhältnis zum Organismus betrachtet, auch in physiologischer Hinsicht minderwertig und schädlich.

Die Hypertrophie, Regeneration, die einfache und entzündliche Hyperplasie, die infektiösen Neubildungen sind hingegen samt und sonders reaktive Vorgänge, die als Antwort der Gewebe auf irgend eine störende Einwirkung aufzufassen sind. Die Neubildung ist darauf gerichtet, der betreffenden Schädlichkeit zu begegnen, ihrer Herr zu werden, und das alterierte Gleichgewicht wieder herzustellen; ist die Ursache der Störung eliminiert, dann hört auch das Wachstum auf. Es handelt sich also um Gewebswucherungen, die gewissermassen im Interesse des Gesamtorganismus unternommen werden. Dass ein Vorteil für den letzteren nicht immer resultiert, liegt an der Art der Schädlichkeit und ihrer Einwirkung, und ist nicht in der Natur der Gewebswucherung begründet. Die einfache und kompensatorische Hypertrophie und Hyperplasie schafft ein Plus an Material, das dazu bestimmt und auch fähig ist, den gesteigerten und funktionellen Ansprüchen gerecht zu werden. Bei der Regeneration läuft die Neubildung auf den Ersatz verloren gegangenen Materials hinaus. Kann der Ersatz nicht durch ein Gewebe von gleicher Dignität geschehen, so wird der Defekt durch nicht spezifisches Gewebe ausgefüllt; es entsteht eine Narbe. Derartige zur Vernarbung führende Gewebsneubildungen sehen wir auch bei der Wundheilung, bei der Organisation von Thromben und Exsudaten, bei der Einkapselung von Fremdkörpern etc. Hier können wir den Wachstumsvorgängen allen einen Sinn unterlegen: es handelt sich um die Wiederherstellung der gestörten Kontinuität der Gewebe, um die Auflösung und Substitution pathologischen Produkte, um den Abschluss der Gewebe gegenüber fremden Körpern, also im ganzen um Prozesse, die zur Heilung tendieren und die mit der Herstellung des sog. Gewebsgleichgewichtes, d. h. mit der Herstellung normaler histochemischer und histomechanischer Verhältnisse, ihren Abschluss finden. Auch bei der entzündlichen Hyperplasie und den infektiösen Neubildungen handelt es sich um reaktive Prozesse, die auf die Elimination der das entzündliche Wachstum hervorrufenden Schädlichkeiten gerichtet sind. Es liegt in der Natur der entzündungserregenden Schädlichkeiten und in der Art ihrer Einwirkung, dass die Elimination hierbei oft nicht gelingt; bei dem fortwährend sich erneuernden Angriff der

Krankheitsursache kumuliert sich gewissermassen die Reaktion und es kommt oft zu quantitativ übermässiger Neubildung. Die echten Geschwülste hingegen sind keine reaktiven Vorgänge, ja Beneke spricht mit guter Begründung den blastomatösen Geweben die Reaktionsfähigkeit überhaupt ab.

Ein Sarkom bilde z. B. kein typisches Granulationsgewebe an freiliegender Oberfläche, ferner fehle den blastomatösen Bindesubstanzen die Fähigkeit der Organisation nekrotischer Substanzen. Es gibt aber m. E. auch in dieser Richtung bei den einzelnen Geschwülsten die verschiedensten Abstufungen. Rudimentäre organisatorische Prozesse kommen auch in Blastomen vor. Ferner können sich Geschwulstelemente an der Resorption von ergossenem Blut beteiligen und dasselbe in Pigment verwandeln, sie können Fremdkörper, Bakterien, Zelltrümmer, lebende Zellen, Leukozyten etc. aufnehmen. Über Phagozytose der Sarkomzellen hat erst jüngst wieder Loeb berichtet. Dass den Elementen epithelialer Blastome die Fähigkeit, granulierende Flächen zu überziehen, fehle, gilt ebenfalls nicht für alle Fälle; gibt es doch Tumoren (auch maligne), in welchen die Bedeckung freiliegender Bindegewebsflächen geradezu eine hervorstechende Tendenz des Wachstums ist; freilich entsteht dabei, wie Beneke mit Recht betont, niemals eine typische Epidermis oder sonst eine völlig normale Deckschicht, die z. B. auch die Schutzeinrichtungen der letzteren enthielte. Beneke macht weiter darauf aufmerksam, dass in den Geschwülsten die gegenseitigen Wirkungen der Gewebe aufeinander verändert seien. Das Epithel rege bei seinem Wachstum das Bindegewebe nicht mehr in typischer Weise (entweder gar nicht oder in übermässiger und qualitativ verschiedener Art) an (cfr. gewisse Mammafibrome), oder es verbinde sich das blastomatöse Bindegewebe nicht mehr typisch mit dem Epithel, z. B. gehe Sarkomgewebe mit der Epidermis keine typische Gemeinschaft ein. — Alles Tatsachen, die zeigen, wie weit das Geschwulstwachstum prinzipiell von jeder anderen Form des Wachstums verschieden ist.

Bei den Blastomen handelt es sich also um primär aktive, durchaus eigenartige Wachstumsvorgänge, die ihrem ganzen Wesen nach von den übrigen Formen des Wachtums verschieden sind und die häufig ihr definitives Ende erst mit dem Tode des Organismus erreichen. Jedoch bestehen gerade bezüglich der Dauer des Wachstums, ebenso wie bezüglich der Energie desselben bei den einzelnen Geschwülsten so grosse Verschiedenheiten, dass in diesen Momenten prinzipiell wichtige und wesentliche Eigenschaften der Geschwülste nicht anerkannt werden können. Die sog. malignen Geschwülste wachsen allerdings scheinbar unbegrenzt.

Wir haben im vorstehenden das Wesen der echten Geschwülste zu erfassen gesucht; es hat sich dabei eine engere Begrenzung des Gebietes der echten Geschwülste ergeben.

Nur beiläufig sei gesagt, dass sich eine weitere Beschränkung des Gebietes der Blastome ergibt, bei einer mit Hilfe der eben gewonnenen Kriterien durchzuführenden Trennung gewisser geschwulstähnlicher Missbildungen von den echten Geschwülsten. So hat E. Albrecht kürzlich auf eine Reihe von geschwulstartigen Bildungen hingewiesen, die er als Hamartome, als Fehlbildungen, bezeichnet. Er meint damit lokale Störungen der Entwickelung, bei welchen ein typisches Zusammenwirken der Gewebskomponenten

nicht zustande kommt, indem Bindegewebe, Epithel, Blutgefässe nicht in gehörigem quantitativem Verhältnis und eventuell auch nicht in ganz typischer Anordnung bei der Organogenese zusammentreten, so dass Gebilde entstehen, zwar von organoidem Aufbau, aber in gewisser Weise fehlerhaft gestaltet — kurz lokale Missbildungen. Eine Neubildung von Zellen fehle in den Hamartomen, es mangle demgemäss eine Expansions- oder Zerstörungstendenz; dagegen sei die physiologische Funktion erhalten, u. U. gesteigert (z. B. in gewissen kavernösen Hyperplasieen der Milzpulpa) oder abgeändert. Albrecht rechnet hierher gewisse submuköse Fibrome des Nierenmarks, Kavernome der Milz und Leber, Fibroadenome der Mamma, knotige Hypertrophie und tubulöse Adenome der Leber, gewisse Neuroepitheliome, Naevi, Angiome, Myelome, multiple Lymphome der Milz etc. Während es für die Hamartome charakteristisch sei, dass sie in den normalen Verband eingefügt sind, stellten andere Entwickelungsstörungen Gewebsaberrationen dar, Loslösungen von Zellgruppen aus dem Reigen der normalen Entwickelungsverbände. Albrecht schlägt für solche, manchmal ganz typisch, wie das homologe Gewebe oder Organ, gebaute und eventuell typisch funktionierende Bildungen, die oftmals gar keine Wucherungsvorgänge erkennen lassen, die Bezeichnung Choristome vor. Haben diese Sprengstücke den typischen Bau und die typische Funktion, wie die entsprechenden Organe, von denen sie in der Entwickelung abgetrennt wurden (z. B. Nebenmilzen, akzessorische Nebennieren etc.), dann spricht Albrecht von Organomen.

Es ist gewiss berechtigt, soweit es sich hier wirklich nur um lokale Missbildungen ohne selbständige Wachstumserscheinungen handelt, diese Dinge unter einem besonderen Gesichtspunkt zu betrachten und ihre Stellung zu den echten Geschwülsten schärfer zu präzisieren. Aber solche Entwickelungsstörungen verlaufen nicht alle gleichartig und oft geben sie die Grundlage zu einer echt blastomatösen Neubildung. Das berücksichtigt auch E. Albrecht durch Anerkennung von sog. Hamarto- und Choristoblastomen. Die Ursachen der Störung der Entwickelung können eben auch die Ursachen der Disposition des missbildeten Teiles zu blastomatöser Wachstumsentartung sein. Spätere Ausführungen sollen das noch eingehender erläutern.

Hier berührt sich also das Gebiet der Missbildungen mit dem der Geschwülste. Die Beziehungen dieser beiden Gebiete sind mannigfaltiger, als es bei einer nur oberflächlichen Betrachtung erscheint; sie sind zum mindesten so wichtig, wie diejenigen, welche zwischen den hyperplastischen Neubildungen und den echten Geschwülsten, den sog. heteroplastischen Gewächsen bestehen. Ich kann hierauf nicht näher eingehen und will nur beispielsweise auf die „Übergangsformen" hin-

weisen, die von den malignen metastasierenden, teratoiden Geschwülsten durch die Reihe der komplizierten Teratoide von bloss lokaler Bedeutung und nicht destruktiver Wachstumstendenz zu den mannigfaltigen Zuständen des sogen. Foetus in foetu und den echten Doppelbildungen führen. Eine brauchbare ätiologische Geschwulsttheorie muss allen erwähnten Beziehungen gerecht werden, sie muss Brücken schlagen können vom Gebiet der Geschwülste ebenso hinüber zu der Hyperplasie, wie hinüber zu den Fehlbildungen und Missbildungen.

Wir können nun an den zweiten Teil unserer Aufgabe herantreten und das Geschwulstproblem von seiner ätiologischen Seite her in Angriff nehmen. Eine gewaltige Arbeit ist für die Lösung dieser Frage schon geleistet worden und noch keinem ist es bisher geglückt, in das tiefe Dunkel, das den Ursprung der Geschwülste deckt, die Fackel der Erkenntnis zu tragen. Gerade in unseren Tagen ist das Interesse für die grosse Frage lebhafter und allgemeiner denn je, und man versucht von den verschiedensten Seiten her und unter Anwendung der mannigfaltigsten Methoden des Rätsels Herr zu werden. Der ätiologischen Theorien und Hypothesen gibt es eine Legion; auch von Tatsächlichem ist eine Menge beigebracht, aber der Meisterschuss ins Schwarze des Problems ist noch nicht getan. Freilich sind auch viele nicht aufs Ganze gegangen. Man hat für irgend eine einzige Geschwulstform, besonders für die malignen Blastome und unter diesen vor allem für den „Krebs", die Ursache zu ergründen gesucht, und hat Hypothesen aufgestellt, die wohl für diese eine Geschwulstform einiges Zutreffende enthielten, aber wieder für viele andere nicht passten. Es muss aber immer wieder betont werden, dass — bei aller Eigenart des Krebses — diese Geschwulstform dem Wesen nach durchaus nicht etwas völlig anderes darstellt, als die übrigen Geschwülste, und dass es ungerechtfertigt ist, a priori zu fordern, dass für das Karzinom (oder die malignen Tumoren überhaupt) andere ätiologische Momente gelten sollten, als für den übrigen Rest der Blastome. Man denke in dieser Hinsicht nur an die Tatsache, dass gutartige Geschwülste nach einer gewissen Zeit ihres Bestandes maligne Eigenschaften hervortreten lassen. Eine ätiologische Theorie oder Hypothese also, die nur für den Krebs zugeschnitten ist, hat von vornherein keinen Wert für unser viel allgemeineres Problem. Ein weiterer Fehler, der gemacht wird, ist der, dass man bei den ätiologischen Betrachtungen häufig echte Geschwülste, Hyperplasieen, entzündliche Neubildungen etc., auch einfache Fehl- oder Missbildungen (s. oben) durcheinanderwirft, und eine Gültigkeit der für diese letzteren vielleicht zutreffenden Ursachen auch für jene ersteren fordert. Bei den spitzen Kondylomen z. B. besteht ein ganz offenkundiger Zusammenhang mit chronisch irritativen Zuständen; auch ein gewisser Grad von Infek-

tiosität wird für manche Fälle behauptet. Man fordert nun für die echten Papillome eine ähnliche ätiologische Grundlage, indem man eine Wesensverwandtschaft der beiden Bildungen voraussetzt. Die spitzen Kondylome und die echten Papillome aber überhaupt in eine Linie zu stellen, ist von vornherein falsch: erstere sind entzündlich hyperplastische Neubildungen, letztere treten zwar manchmal auf dem Boden eines chronischen Reizzustandes hervor — aber so und so oft auch ohne einen solchen — und sind durchaus nicht völlig homologe einfache Gewebsauswüchse, sondern stellen atypische, ganz selbständige Bildungen dar; ein echtes Papillom kann als ein für sich bestehendes, den Mutterboden lediglich als Nährboden benützendes Gewebsprodukt — als eine Art von autonomem neuem Organ angesehen werden. Ein anderes Beispiel betrifft die Coccidienleber der Kaninchen. Hier sind Parasiten, die in den Gallengängen leben, die Ursache nicht nur für eine Erweiterung dieser Gänge, sondern auch für die Entwickelung papillöser Hyperplasie der Gallengangswand; letztere entsteht auf dem Boden chronischer Irritation genau ebenso, wie auch an anderen Stellen. Eine echte Geschwulstbildung im Sinne des wahren Papilloma der Onkologie liegt nicht vor; also darf die Coccidienkrankheit der Kaninchenleber nicht als Beweis für eine parasitäre Ätiologie der Blastome angesehen worden.

Ich will nun in Kürze die für die Ätiologie der Geschwülste in Betracht kommenden Tatsachen und die darauf fussenden Hypothesen aufführen und besprechen, mich dabei vorwiegend an die Ergebnisse der neueren Forschung haltend-

Noch nicht lange sind die Zeiten vorbei, in welchen man die Geschwulst als Ganzes für einen Parasiten hielt, der, als ein dem menschlichen Körper fremdartiges Gebilde, auf ihm sich einniste und von seinen Säften und Kräften zehre. Später dachte man, dass die Blastome zwar aus unserem Körper selbst hervorgingen, dass sie aber krankhafte Ablagerungen und Ausscheidungen aus den „dyskrasischen" Säften seien. Aber erst als man nach der Entdeckung der pflanzlichen und tierischen Zelle durch mikroskopische Untersuchungen erkannte, dass die Geschwülste nichts anderes seien, als Wachstumsprodukte unseres Körpers, mit den gleichen Bausteinen gebildet und auch ähnlich zusammengesetzt, wie dieser, war der richtige Weg gezeigt, auf welchem sich zunächst auch die ätiologische Forschung zu bewegen hatte; sie musste vor allem auf eine eingehende morphologische und biologische Analyse der Geschwulstzellen hinauszielen.

Eine Tatsache musste in ätiologischer Beziehung vor allem auffallen, dass nämlich die blastomatöse Zellenwucherung häufig im engeren oder entfernteren Anschluss an ein Trauma im weitesten Sinne des Wortes hervortritt. Einmalige, plötzlich einwirkende Trau-

men kommen manchmal für Sarkome, fast gar nicht für die Karzinome (Goebel) in Betracht[1]); für letztere haben Bedeutung: anhaltende oder häufig wiederkehrende physikalische, mehr noch chemische, bakterielle Irritationen bezw. Gewebsschädigungen. Diese führen zu (spezifischen und nicht spezifischen) chronischen Entzündungsprozessen, Narbenbildungen, welche ihrerseits das Mittelglied zwischen dem Trauma und der Blastomentwickelung bilden (vgl. Goebel). Es mag mir erlassen sein, die entsprechenden, genugsam bekannten, zahlreichen Tatsachen genauer aufzuführen; es gehört hierher die Entstehung von Sarkomen des Knochens nach Kontusion und Fraktur, von Gliomen nach Kopfverletzungen, von Fibromen, Lipomen nach Stoss, Schlag, Quetschung, ferner die Sarkom- und Krebsentwickelung im retinierten Hoden[2]), die Krebse des Penis bei Phimose, Krebse der Zunge und Wange durch den Reiz eines kariösen Zahnes, Krebse der Mamma durch Korsettdruck (Bollinger, Czerny)[3]), die Lippenkrebse der Pfeifenraucher, die Gallenblasen-, seltener Nierenbecken- und Harnblasenkrebse bei Steinbildung, die Krebse der Ostien des Körpers und der physiologischen engen Passagen des Digestionstraktus[4]), die Berufskarzinome (Paraffin-, Teer-, Schornsteinfegerkrebse, Blasen- und Nierenkrebse der Anilinarbeiter (Rehn), Lungenkrebse der Metallarbeiter, der Arbeiter in Spinnereien und Zigarrenfabriken), die Karzinome auf dem Boden von chronischen Ekzemen (Paget's, Darier's Krankheit), von Geschwüren (Ulcus cruris, Ulcus ventriculi), Fisteln, Brandnarben; die Krebse im Anschluss an chronische Endometritis, die Papillombildung der harnleitenden Wege bei chronischem Katarrh, die Karzinom- (seltener Sarkom-) entwickelung bei chronischer Syphilis und Tuberkulose der Haut und der Schleimhäute (wobei manchmal primär multiple Geschwulstbildung beobachtet wird), die Adenome und Krebse in Schrumpfnieren und Schrumpflebern, die Krebsentwickelung auf dem Boden entzündlicher Hyperplasien (bei Leukoplakie, Hyperkeratosen, Polypen, Kondylomen).

---

1) Goebel meint, dass vielleicht in seltensten Fällen ein einmaliges mechanisches Trauma bei Gegenwart versprengter Keime zu Karzinom führen könne. (? Verf.) Vgl. hiezu den Fall von Carola Meier: Plattenepithelkrebs in der Ulna nach Stoss auf die Ulna. Die in der Literatur aufgeführten Fälle von Krebs nach einmaligem Trauma (Albu, Halm, Kempf) sind nach Goebel fast alle nicht einwandfrei. Es schlossen sich immer chronische Entzündungen und Narbenprozesse an, und aus diesen heraus entstand erst der Krebs.

2) Lang (cf. Goebel) fand neuerdings embryonal gebliebene Drüsenläppchen im retinierten Hoden. Verfasser sah kürzlich einen retinierten Hoden durchweg auf infantilem Zustand geblieben; ausserdem hatten sich multiple Adenomknoten entwickelt.

3) Dagegen wendet Schulthess (cfr. Goebel) ein, dass das Mammakarzinom meist oben aussen sitzt.

4) Vergl. den Fall von P. Wolf: Ösophaguskrebs an einer ungewöhnlichen Stelle, nämlich da, wo Stenose durch Spondylitis deformans eingetreten war.

Goebel führt an, dass auch bei Tieren Geschwülste im Anschluss an Verletzungen, chronische Reize, Narben auftreten. Es ist hier auch an die interessanten, gut- und bösartigen, auf traumatischer Basis entstehenden Neubildungen der Karpfen, Schleien, Rotaugen hinzuweisen (vgl. Rössle).

Prüfen wir alle die hiehergehörigen Angaben, so wird deren Bedeutung einmal dadurch abgeschwächt, dass der örtliche und zeitliche Zusammenhang zwischen Trauma und Geschwulstbildung in vielen Fällen ein so wenig eklatanter ist, dass ein innerer und direkter Zusammenhang von vornherein wenig Wahrscheinlichkeit hat. Das gilt vor allem für die Angaben über die Bedeutung der einmaligen, physikalischen Traumen.[1])

Zweitens wird oft Ursache und Wirkung verwechselt: chronische Entzündungen und Katarrhe, Steinbildung etc. sind oft die Folge von Geschwulstentwickelung, nicht deren Ursache. Ferner entstehen sehr viele Geschwülste ohne vorhergegangene Gewebs-Irritationen und die gleichen Schädigungen und irritativen Zustände verlaufen in der weitaus grösseren Zahl der Fälle ohne Geschwulstbildung. Eine direkte ursächliche Bedeutung kann den genannten Momenten also nicht zukommen. Es ist auch noch niemandem gelungen, experimentell durch irgendwelche Mittel, so lange und so ausgiebig man die letzteren auch anwandte, die Gewebe zum blastomatösen Wachstum zu bringen[2]). Die Gewebe antworten auf alle Irritationen in der Regel in der für sie typischen Weise, die Wucherungen halten sich „in den Grenzen des artlichen Entwickelungsplanes“. Wie und warum durch die erwähnten Traumen, Entzündungen, Narben die Gewebe einmal zu homoiotypischem, das andere Mal — bei gleichartigem Trauma — zu heterotypischem Wachstum und manchmal in durchaus fehlerhafte Bahnen gebracht werden, das ist ganz unklar. Um so mehr Hypothesen gibt es dafür.

Vielfach wird kurzweg gesagt, die Zellen nähmen unter dem Einfluss der besagten Irritationen wieder mehr „embryonalen“ Charakter an; hiegegen gelten die früher (S. 230) gemachten Einwände.

---

[1]) Bei diesen kommen noch andere Dinge in Betracht, auf die v. Hansemann hinweist; es besteht ein Bedürfnis der Laien, äussere grob greifbare Einwirkungen verantwortlich zu machen, die Unfallgesetzgebung wirkt suggestiv. In anderen Fällen ist die Geschwulst vor dem Insult schon vorhanden und das Trauma lenkt erst die Aufmerksamkeit darauf, indem es vielleicht das Wachstum der Geschwulst steigert. Oder es ist die Geschwulst die Ursache des Unfalls (bei Hirngliom z. B.).

[2]) Neuerdings wird angegeben, dass ein Karzinom nach Behandlung mit Röntgenstrahlen aufgetreten sei. Hier hätte man also gewissermassen eine experimentell erzeugte Geschwulst. Aber, abgesehen davon, dass eine so vereinzelte Beobachtung auch als eine rein zufällige Koinzidenz gedeutet werden kann, zeigt der Fall wieder nur, dass unter der Mitwirkung von Reizen Geschwülste hervortreten können; für die direkte ursächliche Bedeutung der Reize ist damit nichts bewiesen.

Nach Anderen sollen die Zellen ihren Charakter von Grund aus ändern, sie sollen der Anaplasie, Kataplasie verfallen, morphologisch und biologisch anders werden (Hauser, v. Hansemann, Beneke, Ziegler), selbständiger existenzfähig, weniger funktionell differenziert und wucherungstüchtiger. Und dazu sollen sie durch allerlei Reize gebracht werden. Einige neuere in dieser Richtung gehende Ansichten seien beigefügt.

v. Hansemann denkt daran, dass die Änderung des Zellcharakters durch atypische Kernteilungen zustande kommen könne; hiezu vgl. später S. 258.

Beneke spricht von einer Änderung des inneren Zellenlebens; das physiologische Gleichgewicht zwischen Funktion und Nutrition verschiebe sich; bei verminderter Funktion sei die Wucherungsfähigkeit gesteigert. Wenn man mit Roux annehme, dass die normale Differenzierung dadurch geschehe, dass die allseitig regulierende Kraft der embryonalen Zellen einseitig wachse, so könne es sich bei den Geschwulstzellen vielleicht um eine Verringerung dieser einseitigen Regulationskraft handeln.

Marchand kommt auch auf eine Veränderung des physiologischen Gleichgewichtes zurück, wenn er meint, dass die gesteigerte Assimilation, wenn sie sich nicht durch Funktion entlasten könne, zur Anhäufung von giftig wirkenden Stoffwechselprodukten in den Zellen führe. Die Malignität erkläre sich aus der Anhäufung toxischer, durch den Lebensprozess der Zellen entstandener Substanzen, die sich infolge einer Entartung der Zellen, auf Grund einer Abweichung von dem normalen Stoffwechsel unter dem Wegfall regulierender Einflüsse, bildeten. Normalerweise würde der Organismus gegenüber wuchernden Zellen und sich bildenden Zellgiften mit neutralisierenden Stoffen reagieren.

Neuerdings führten Schaper und Cohen einen von Hasse ausgesprochenen Gedanken weiter aus, dass nämlich in den ausgereiften Organen normalerweise an gewissen Stellen (sog. Indifferenzzonen) weniger differenzierte Zellen vorhanden seien (Basalzellenschicht der Epidermis, Keimzentren der Lymphfollikel, Endigungen der Gallengänge etc.), von welchen aus sowohl das regenerative, wie das Geschwulstwachstum ausgehe. Wenn nun auch darauf hinzuweisen ist, dass die Regeneration auch von bereits ausdifferenzierten Zellen ihren Ausgang nehmen kann, indem diese sich in der Teilung verjüngen, so ist es doch wichtig, dass in den Organen auch undifferenzierte Zellen vorhanden sind, welche Ausgang einer Blastomentwickelung werden können. Aber derartige wirklich mehr embryonale Zellen müssen sich bei ihrer Wucherung in der für ihre Art typischen Weise entwickeln, falls sie überhaupt Normalzellen sind. Warum sie sich bei der Geschwulstbildung in atypischer Weise entwickeln, das bleibt ein Rätsel. Die genannten Autoren würden wohl auch für die Zellen der sog. Indifferenzzonen in dem Falle der Geschwulstentwickelung eine biologische Änderung von Grund aus annehmen müssen.

Andere Autoren nehmen an, dass von der Entwickelung her versprengte, embryonal gebliebene Keime überall im Körper vorhanden seien (Borrmann's Zelldystopien); diese könnten durch ein Trauma getroffen und zur Proliferation gebracht werden. Es müsste aber auch hier eine Änderung des Zellcharakters angenommen werden, da ja die versprengten „embryonalen“ Zellen bei geschwulstmässiger Proliferation nicht auf ihrer normalen Bahn bleiben, (s. später S. 252 ff.).

Israel denkt sich den Zusammenhang von Trauma und Geschwulstbildung so, dass durch die fortgesetzte Anregung der Zellen zur Teilung und Vermehrung allmählich (durch Anpassung und Vererbung) teilungstüchtigere Zellindividuen (neue Zellvariationen oder neue Zellrassen, wie Hauser sagt) entstünden. Israel zieht zum Vergleich die Tatsache heran, dass man bei Bakterien die Virulenz durch Züch-

tung steigern könne. Durch Anpassung und Vererbung könne die Fähigkeit der Zellen und Gewebe zur Überkompensation von Verlusten, Defekten etc. gesteigert werden; es entstünden so zunächst aber nur gutartige Tumoren. Bei besonders exzessiver Proliferation würden die wuchernden Zellen aber heterotop; sie hätten keinen Platz an der Oberfläche mehr; ein Missverhältnis zwischen dem Wachstum der bindegewebigen Basis und des Epithels stelle sich ein, die Epithelzellen gelangten in die Lücken des Bindegewebes, in Lymphgefässe etc., fänden hier neue Bindegewebsflächen, die sie als Abkömmlinge von Deckzellen zu überhäuten strebten, und es werde so die Teilungstüchtigkeit immer weiter hinaufgezüchtet. Man sieht, dass auch diese Theorie wieder vor allem auf den Krebs zugeschnitten ist, und dass man keine Aufklärung bekommt, warum einmal neue Zellvariationen entstehen, ein anderes Mal bei gleichen einwirkenden Schädlichkeiten nicht. Israel nimmt schliesslich deshalb auch noch obendrein eine Art von „Disposition" an: es müsse sich um Individuen mit variationsfähigen Zellstämmen handeln. Man sieht, Hypothese türmt sich hier auf Hypothese.

Auf die ganz aparten neuen Ansichten Rössle's will ich wegen ihres ganz und gar hypothetischen Charakters auch nur ganz kurz eingehen.

Rössle unterzieht die Rolle der Hyperämie und des Alters bei der Geschwulstentstehung einer eingehenden Untersuchung; er geht davon aus, dass Hyperämie (z. B. bei der Entzündung) durch Überernährung zur Wucherung führe. Zur Geschwulstwucherung genüge Hyperämie allein nicht: auch Verlagerung von Zellen und Hyperämie sei nicht genügend (cfr. verschleppte Placentarzellen!). Es komme vielmehr auf das Alter der von Hyperämie betroffenen Zellen an. Die Gewebe des Körpers alterten zeitlich verschieden; es gebe eine Geschwindigkeitsskala des Alterns der einzelnen Gewebe. Je früher eine Gewebsart altere, und damit sich von ihrem Embryonalzustand entferne, in desto früheren Lebensjahren könnten aus der gleichen Gewebsart Geschwülste hervorgehen. Nicht diejenigen Zellen, welche — entsprechend ihrem verschiedenem Alter in verschiedener Weise — mit dem Gesamtorganismus gealtert seien, dadurch dass sie sich durch Funktion am Stoffwechsel beteiligten, erzeugten die Geschwülste, sondern diejenigen, welche von der Beteiligung am Lebensprozess ausgeschlossen, im Gegensatz zum Blut und den sie umgebenden Geweben 1. jugendlich geblieben, wie z. B. die versprengten embryonalen Keime, oder 2. wieder jugendlich geworden seien, wie die bei chronischen Entzündungen durch Teilung verjüngten Zellen. Das Blut sei morphologisch ein seniles Gewebe (! Verf.) (die kernlosen Erythrozyten seien senile Zellen, viele Leukozyten seien regressive Formen); als Flüssigkeit betrachtet, sei es das Resultat des Wachstums und der ständigen Funktion sämtlicher am Stoffwechsel beteiligter Körperzellen, und es müsse sich durch den steten Austausch mit der Gesamtheit der alternden Zellen in absoluter biochemischer Übereinstimmung mit diesen befinden. Aber gegenüber jugendlich gebliebenen, embryonalen, verlagerten Zellen, welche sich nie an der Arbeit und dem Haushalt des Organismus beteiligt hätten, welche morphologisch und bezüglich ihrer chemischen Organisation eigenartig seien, habe sich der Gesamtorganismus und das Blut entfremdet. Bei der chronischen Entzündung würden die sich teilenden Zellen wieder jung, und obendrein könnten sie sich wegen Platzmangels (vgl. früher Israel) nicht durch Funktion entlasten, sie würden heterotop, gerieten ins Bindegewebe, verlören so jede Beziehung zu den normalen Ernährungseinrichtungen, würden überernährt und durch das altersverschiedene Blut zu endloser Teilung gereizt. Bindegewebszellen alterten früher als Epithelien, das Blut altere für diese Gewebe in entsprechender Weise mit; embryonal gebliebene oder gewordene Bindegewebszellen könnten also früher durch das altersverschiedene Blut gereizt werden, als Epithelien (vgl. die Entwickelung der Sarkome im Jugendalter, der Krebse in späteren Lebensjahren!). Wichtig sei auch die Funktion und Lagerung der Zellen. Die Zellen würden durch Funktion alt; funktionierten sie abnorm stark, so

würden sie früher alt, funktionierten sie abnorm langsam, so alterten sie spät. Auch daraus ergäben sich Unterschiede für das zeitliche Auftreten der Geschwülste. Dann die Lagerung: so lange Zellen am richtigen Ort sich befänden, sei die Gefahr der Überernährung und Reizung durch Hyperämie nicht so gross, wohl aber, wenn sie, wie z. B. im Laufe chronisch entzündlicher Prozesse und bei Narbenbildung, verlagert würden.

Es ist mir unmöglich, an dieser Stelle auf die Ansichten Rössle's einzugehen, die, wie man erkennt, auch mit den neuesten Errungenschaften der Biochemie rechnen. Nur sei kurz hervorgehoben, dass die Auffassung des Blutes als eines „senilen" Gewebes sehr frappiert; auch ist es durchaus unverständlich, dass die Zellen versprengter Gewebskeime von der Beteiligung am Lebensprozess ausgeschlossen sein sollen (eine neue Art von Schlummerzellen! Verf.), und dass das Blut mit ihnen nicht in biochemischer Übereinstimmung sein soll. Es ist doch auch noch nie beobachtet worden, dass der Körper (das Blut) seinen eigenen Zellen gegenüber, wie gegenüber fremden Zellen reagiert; es bilden sich im Blut wohl Isolysine gegen eingeführte Zellen von Individuen derselben Spezies, aber nicht Autolysine gegen eigene Körperzellen. Aber angenommen, es würden eigene Körperzellen körperfremd sein oder werden, so würde der Organismus sie wahrscheinlich, nach allem, was wir darüber wissen, alsbald zerstören.

Andere legen auf Störungen des Gewebsgleichgewichtes grösseren Wert als auf eine Veränderung des Zellcharakters. Thiersch hat schon das Auftreten der Karzinome im höheren Alter, das Bostroem mit der Bildung junger Sprossen auf alten Bäumen vergleicht, mit einem Wiederaufleben des Grenzstreites zwischen Epithel und Bindegewebe zu erklären gesucht; das Bindegewebe altere, das Epithel bleibe lebenskräftig, sogar wucherungsfähig, und gewinne die Oberhand. Aber ganz abgesehen von der Frage des zeitlich verschiedenen Alterns der einzelnen Gewebe, dem Rössle neuerdings, im Anschlusse an Fr. Merkel, besondere Aufmerksamkeit geschenkt hat, — abgesehen davon, frägt man mit Recht, warum bekommt nur ein kleiner Prozentsatz der alten Leute Karzinom? warum verlaufen die durchaus nicht so seltenen Krebse bei Jugendlichen so besonders maligne? Andere Autoren lassen das Bindegewebe in besonderer (spezifischer) Weise erkranken (z. B. Heidemann); es käme dadurch zum Einwachsen des Epithels, eine Ansicht, die, abgesehen von der ganz hypothetischen Erkrankung des Bindegewebes, auch wieder nur einseitig, hauptsächlich für das Karzinom, zugeschnitten ist. Ribbert kommt auch auf das Bindegewebe zurück, aber in anderem Sinne: er bestreitet eine primäre Änderung des Zellcharakters; die Geschwulstzellen seien nicht wesentlich von Körperzellen verschieden; sie seien wohl manchmal einfacher differenziert, aber neue, ihnen sonst fehlende Qualitäten würden von ihnen bei der Geschwulstbildung nicht erworben[1]). Ribbert legt Wert auf die Loslösung der Zellen aus

---

[1]) Hiezu bemerkt v. Hansemann, dass auch er unter den anaplastischen Zellveränderungen nicht das Auftreten völlig neuer Qualitäten verstehe, sondern nur das Hervortreten latenter Zelleigenschaften, durch Verstärkung der eigenen Potenz oder durch Vernichtung der verdeckenden Potenzen.

ihrem Zusammenhang; durch Bindegewebswucherung würden Zellen isoliert und wucherten (bei Erfüllung einer.Reihe von besonderen Bedingungen) selbständig weiter. Neuerdings betont Ribbert für das Karzinom weniger die Lösung des organischen Verbandes; aber gleichwohl ist für ihn die primäre Veränderung des Bindegewebes von grösster Bedeutung für die Entstehung der krebsigen Epithelwucherung; es werde dadurch sekundär eine Veränderung der Epithelzellen hervorgerufen, auf Grund deren sie nun befähigt würden, ins Bindegewebe vorzudringen. Infolge mangelnder funktioneller Inanspruchnahme und durch Störung des Stoffwechsels in der Umgebung (wegen mangelhafter Entfernung von Produkten regressiver Metamorphose) erleide das Epithel einen „Rückschlag", werde vermehrungstüchtiger, wachse in das veränderte Bindegewebe ein, das keine Schranke mehr für das Epithel bilde und auch nicht mehr in typischer Weise mitwachse — und so schalte sich das Epithel durch sein Wachstum allmählich selbst aus. Man kann nicht sagen, dass dadurch der Zusammenhang zwischen Trauma und Geschwulstbildung klarer würde.

Die Suche nach äusseren Ursachen für die Geschwulstentstehung hat begreiflicherweise auch bei den Parasiten Halt gemacht. Es sei mir erlassen, von allen den „Pseudoparasiten" zu erzählen, die von den Untersuchern in fixierten und gefärbten mikroskopischen Geschwulstpräparaten gefunden wurden: Diese intraprotoplasmatischen, seltener intranukleären „Zelleinschlüsse" sind nichts anderes als der morphologische Ausdruck von zellularen Vorgängen, die teils in die Reihe der Se- und Exkretionen gehören, teils den regressiven Metamorphosen zuzuzählen sind, teils auch mit Störungen der Proliferation (Mitosenbildung) zusammenhängen[1]). Von echten Parasiten waren es erst Spaltpilze, die in Blastomen gefunden und als Erreger derselben gepriesen wurden, und noch neuerdings schuldigte Doyen Kokken als Urheber aller Geschwülste an. Jetzt stehen wir inmitten der Forschungsarbeiten über die Bedeutung der Protozoen als Krankheitserreger — und es konnte nicht ausbleiben, dass man auch diese für die Geschwülste als bedeutungsvoll proklamierte[2]). Die Parasitenhypothese ist aber für die Geschwulst-

---

1) Vgl. hiezu die Erklärung der sog. Plimmer'schen (Leyden-Feinberg'schen) Körper durch Aschoff (Spirlas), ferner Noesske, Marchand und die neuen Befunde von Ernst.

2) Ich will nur beiläufig erwähnen, dass manche sogar die Tumorzellen selbst für Parasiten hielten (Adamkiewicz, Pfeiffer (Weimar), Korodneff's Rhopalocephalus) — ein modernes Gegenstück zu jener Zeit, wo man die Geschwulst als Ganzes für einen körperfremden parasitären Organismus hielt.

Auch nach Kelling's neuen Arbeiten sind die Tumorzellen Parasiten des Körpers, aber in anderem Sinne: sie sind Zellen höherer oder niederer Tiere, die im menschlichen Körper parasitär leben. Kelling geht von der Voraussetzung aus,

krankheit ganz und gar unzulänglich. Schon durch ihre Beschränkung auf die malignen Geschwülste dokumentiert sie ihre Unbrauchbarkeit. Spaltpilze sowohl, wie Protozoen, Sporozoen, Blastomyceten kommen in Geschwülsten, besonders in exulzerierten, an der äusseren oder inneren Körperoberfläche eröffneten Blastomen unzweifelhaft vor. Aber sie haben die Bedeutung von Schmarotzern und sind nicht die Erreger der geschwulstmässigen Neubildung. Es ist auch noch niemandem gelungen, mit Reinkulturen solcher tierischer Parasiten eine echte Geschwulst zu erzeugen; es handelt sich bei den vielen diesbezüglichen positiven Angaben um entzündliche Wucherungen, um Granulomentwickelung oder manchmal — wie bei Verimpfung

---

dass die Zellen der Geschwülste nicht mit den normalen Körperzellen zusammenhängen, dass sie ferner durch Form, Mitosentypus (s. S. 258), in bezug auf chemisch-physikalische Verhältnisse, auf den osmotischen Druck (Hemmeter), ferner durch ihr Verhalten gegenüber Röntgenstrahlen (Perthes) sich von den Körperzellen unterschieden; sie riefen ferner im Körper eine Reaktion hervor und sie seien von Individuum zu Individuum übertragbar. Das spreche dafür, dass die Geschwulstzellen körperfremde Elemente seien. Es seien Zellen niederer Tiere, die bei Häutungen und Absonderungen solcher Tiere (z. B. im Schleim von Schnecken) frei würden; es kämen in Betracht Hautzellen von Fischen, Fliegeneierzellen, Zellen zertrümmerter Larven, Schnecken, Würmer im Obst, Salat, Gemüse, Käse, Mehl, Zellen der Puppen von Käfern, Fliegen, Mücken. Solche Zellen könnten durch Haustiere in unsere Wohnungen geschleppt und auf die verschiedenste Weise auf und in unseren Körper gelangen, auch könnten durch Raubinsekten (Flöhe, Wanzen) Zellen niederer Tiere beim Stich auf den Menschen überimpft werden (Blutinfektion! cfr. die Entwickelung eines malignen Tumors nach Wespenstich (! Verf.) — Adamkiewicz). Die Experimente Kelling's mit Verimpfung solcher Zellen niederer Tiere auf Hunde fielen ziemlich negativ aus. Kelling will angeblich ein Fibrosarkom, ein Adenokarzinom, ein gemischtzelliges Sarkom erzeugt haben und es sei eine Ähnlichkeit der Geschwulstzellen mit den verimpften Zellen nachzuweisen gewesen. Später zog Kelling auch Zellen höherer Tiere in den Kreis seiner Betrachtung und kam zum Schluss, dass auch das Essen roher Eier und rohen Rogens von Fischen zur Geschwulstbildung führen könne. Er will durch Injektion von Hühnerembryonenbrei in die Blutbahn (bei 7 Hunden 5 mal positives Ergebnis!) Sarkom und Krebs erzeugt haben. Mit Hilfe der Präzipitinreaktion konnte er ferner in einem Magenkrebs einer Frau Hühnereiweiss nachweisen; er behauptet sogar, dass diese Frau „Hühnerfleisch pfundweise" mit sich herumgetragen habe. Früher band man Hühnerfleisch auf den Brustkrebs, um ihn satt zu machen und um zu verhindern, dass er vom Körper zehre; jetzt sollen manche Geschwülste ganz und gar aus Hühnerfleisch bestehen!! Für die gutartigen Geschwülste nimmt Kelling die Cohnheim'sche Theorie (s. sp.) an; Körperzellen könnten nicht bösartig wuchern, weil sich ein osmotischer Gleichgewichtszustand mit der Gewebslymphe herstelle; das sei nicht der Fall bei körperfremden Zellen: diese wucherten daher maligne.

Gegen diese kuriose Hypothese kann man viel Einwände machen: Ich beschränke mich darauf hinzuweisen, dass Kelling's Voraussetzungen (z. T.) falsch sind; ferner sind seine experimentell erzeugten Tumoren zum Teil gewiss gar keine echten Geschwülste, zum Teil mag es sich um zufällige Befunde bei den Versuchstieren handeln.

von Hefepilzen — auch um tumorartige Anhäufung der Parasiten selbst[1]).

Versuche, bei welchen nicht Reinkulturen der Parasiten, sondern auch lebendes Tumorgewebe verimpft wurde, haben gar keine Beweiskraft für eine parasitäre Natur der Geschwülste, da es sich dabei um eine Art von experimenteller Metastase handelt; es werden dabei auch nicht die normalen Gewebszellen an der Implantationsstelle durch die Berührung mit den verpflanzten Geschwulstzellen „infiziert“ und in einer den letzteren homologen Weise verwandelt, sondern die implantierten Geschwulstzellen selbst wachsen zur neuen Geschwulst heran.

Orth bemerkt hiezu ebenfalls, dass die Transplantationen von Tumorgewebe nicht beweisend für eine parasitäre Ätiologie seien. Es müsste vielmehr gelingen, eine primäre Geschwulstentwickelung aus den ortsangehörigen Zellen zu erzeugen. Man müsste Material verimpfen, das keine lebendigen Krebszellen enthielte (vgl. hiezu Loeb S. 244, Anm.); man müsste sich überzeugen, dass das Impfmaterial Parasiten enthielte und die erzeugte Geschwulst ebenfalls die gleichen Parasiten aufwiese; auch müsste die erzeugte Geschwulst der Ausgangsgeschwulst gleichartig sein (vgl. hiezu S. 245). Der Schluss des Beweises müsse aber doch die Erzeugung einer Geschwulst mit Reinkulturen von Parasiten sein, und zwar müsse hiebei wiederum genaue Gleichartigkeit mit der Muttergeschwulst verlangt werden. Wenn man aus einem Tuberkel Kokken züchte und mit diesen Eiterung hervorrufe, so sei damit doch nichts für die Ätiologie der Tuberkulose bewiesen.

Übertragungen von Blastomen gelingen nicht vom Menschen auf das Tier, wohl aber vom Tier auf Tiere der gleichen Spezies (vgl. Fälle von Jürgens, Dagonet. Gaylord und v. Hansemann's Kritik, Jensen, Hanau, Weber, Borrel, Firchet, Michaelis, Loeb, Ehrlich-Apolant, Backford, — letzterer erzielte bis zu 60% Erfolg). Meist wurden Mäuse benutzt und die Jensen'schen Tumoren verimpft, die Backford für Karzinome, v. Hansemann für Endotheliome erklärte. Sehr interessant sind die Loeb'schen Transplantationsversuche mit zystischen Sarkomen und Sarkokarzinomen der Thyreoidea von Ratten. Loeb fand, dass mit zellfreiem Saft (Filtrat von Geschwulstsaft durch Berkefeld-Filter) jedesmal der Versuch misslingt, ebenso bei isolierter Verimpfung hyaliner Körper, die er im (ausserhalb des Körpers) aufbewahrten Geschwulstgewebe fand. Die Verimpfungen gelangen mit unfiltriertem Tumorsafte, ferner mit Geschwulstgewebe, das tagelang auf Eis aufbewahrt war, sie gelangen schwerer mit Tumorgewebe, das durch Erwärmung, Behandlung mit Glyzerin etc., durch bakterielle Infektion, in seiner Lebensenergie geschwächt war. Loeb meint, dass unter Umständen eine einzige lebende Zelle zur Transplantation genüge; auch eine ganz kurz dauernde Berührung von Tumor-

[1]) Vgl. Aschoff's Bemerkungen gegenüber Sanfelice und Gaylord, welche durch Einspritzung von Hefe Krebs erzeugt haben wollen. Ferner Henke's, Weinberg's, Petersen's, Exner's, Sternberg's, Busse's Versuche und Beobachtungen gegenüber den positiven Behauptungen von Leopold, Wlaeff, Sanfelice.

gewebe mit dem subkutanen Gewebe der Bauchwand sei genügend, um einen neuen Tumor zu produzieren. Er kommt zum Schluss: es sei unwahrscheinlich, dass ein Organismus die Ursache der Geschwülste sei, der ausserhalb der Tumorzellen leben könne; wenn es sich um parasitäre Erreger handle, so müssten sie hitze- aber nicht kälteempfindlich und durch Berkefeldfilter unfiltrierbar sein. Vielleicht handle es sich um ultramikroskopische intrazellulare Erreger.

Von ganz besonderem Interesse ist, dass neuerdings bei den künstlichen Geschwulsttransplantationen im Laufe der Experimentierzeit eine Änderung des morphologischen Charakters der verimpften Geschwülste beobachtet wurde. Zwar gibt Backford an, dass bei einem Karzinom, das er 3½ Jahre lang bei Mäusen fortgesetzt überpflanzt habe, die feineren Eigenschaften der Zellen, sowie die typischen Mitosen durchaus gleich erhalten blieben; aber Loeb berichtet von einem Spindelzellensarkom, das nach einer Reihe von Verimpfungen endotheliomartige Struktur angenommen hätte, und Apolant und Ehrlich haben durch Verimpfung eines Karzinoms das allmähliche Hervortreten eines Spindelzellensarkoms neben den alveolären Zellnestern des ursprünglichen Karzinoms bis zum vollständigen Verschwinden jeder krebsigen Struktur beobachtet. Während Loeb für seinen Fall meint, dass die Endotheliomstruktur aus dem Sarkomparenchym hervorgegangen sei, ist Apolant geneigt, anzunehmen, dass das Sarkom in seinem Fall nicht aus dem Parenchym, sondern aus dem bindegewebigen Stroma des verimpften Karzinoms sich entwickelt habe, dass also gewissermassen der Reiz der Karzinomzellen das Bindegewebe in sarkomatöse Wachstumsentartung gebracht habe. Wenn sich das wirklich so verhielte, so wäre die Beobachtung von allergrösster Wichtigkeit: man hätte zum erstenmal ein Sarkom experimentell neu erzeugt und zwar durch Impfung mit einer morphologisch und histogenetisch anderen Geschwulst, einem Karzinom. Wir hätten dann kein Recht mehr (s. S. 244) jenen Angaben der Anhänger der Parasitentheorie Zweifel entgegen zu bringen, welche bei ihren Verimpfungen ähnliche Umwandlungen des morphologischen Typus der Geschwülste gefunden haben wollen. Immerhin wird es aber am Platze sein, in der Beurteilung solcher Fälle, wie sie Ehrlich und Apolant mitteilen, vorsichtig zu sein und hier u. a. auch die Möglichkeit zuzulassen, dass man doch ein und dieselbe Geschwulst vor sich hat, die eine Zeitlang alveolär, später aber mehr diffus, sarkomartig wächst.

Fragen wir, was denn überhaupt von vornherein für eine parasitäre, infektiöse Natur der Geschwülste spricht? Die Antwort lautet: nichts. Es gibt beim Menschen und besonders bei den Tieren[1]) parasitäre Erkrankungen, bei welchen ähnliche niedere Or-

[1]) Es ist in neuester Zeit auch viel von Geschwülsten bei Pflanzen die Rede gewesen. Tuboeuf hat gezeigt, dass der sog. Pflanzenkrebs von dem menschlichen Karzinom völlig verschieden ist. Küster hat genauer auseinandergesetzt, dass bei Pflanzen sowohl Entwickelungshemmungen (sehr häufig), wie Metaplasie (selten), ferner hypertrophische und hyperplastische Prozesse vorkommen. Unter den letzteren sowohl homoioplastische, wie atypische, heteroplastische Bildungen. Bei den atypischen Bildungen kommen 1. „kataplasmatische“ Formen vor: Gewebe von geringerer Differenzierung z. B. nach Verwundungen (Kallus) oder parasitären Einwirkungen (sogen. Gallen): 2. „prosoplasmatische“ Bildungen von bestimmten Grössen und Formverhältnissen, aber nicht mit einfacherem Bau als das Muttergewebe, sondern mit ganz neuen Formen (Gallen). Diese Gallen sind aber nach Küster mit menschlichen Tumorformen nicht zu vergleichen. Die Gallen bestehen aus gleichartigem Gewebematerial; je nach der Art der Parasiten entstehen ganz bestimmte Gallen; niemals wird bei den Gallen ein infiltratives Wachstum beobachtet, sondern immer nur Expansion.

ganismen, wie sie für die Geschwülste gelten sollen, wirksam sind. Aber alle uns bis jetzt bekannten Parasiten vermögen keine echte Geschwulstbildung hervorzurufen; entzündliche Neubildungen, Granulome, sogen. atypische Epithelwucherungen, Hyperplasieen entstehen unter der Einwirkung dieser Lebewesen, ganz von dem Charakter, wie wir sie auch bei anderen exogenen Gewebsschädigungen beobachten. Auch die sogen. Coccidienkrankheit der Kaninchenleber (beim Menschen selten) ist, wie schon erwähnt, eine entzündliche papillöse Hyperplasie der Schleimhaut der erweiterten Gallengänge und hat mit echter Geschwulstbildung nichts zu tun. Auch bei den „Bilharziatumoren" der Harnblase (Goebel) handelt es sich gewöhnlich nur um entzündliche Neubildungen, manchmal verbunden mit papillöser Hyperplasie. Gehen, was vorkommt, aus diesen chronisch entzündlichen, hyperplastischen Zuständen Karzinome hervor, dann beweist das durchaus nicht, dass die Bilharzia die direkte Ursache des Karzinoms ist; auf dem Boden chronischer Entzündung entsteht, wie wir oben anführten, nicht selten ein Karzinom; wenn bei chronischem Haut- oder Schleimhautlupus sich ein Krebs entwickelt, behaupten wir ja auch nicht, der Tuberkelbazillus sei der Erreger der Krebsgeschwulst.

Die Geschwülste sind ferner überhaupt nicht infektiös. Noch nie hat man gehört, dass ein Chirurg sich bei der Operation einer, wenn auch malignen Geschwulst, eine gleichartige Neubildung zugezogen habe. Die sogen. Kontakt- oder Abklatschkarzinome (Krebse an korrespondierenden, vis à vis liegenden Schleimhautstellen) sind ebenso wie die „Impfkarzinome" (Krebse in Laparotomiewunden, Stichkanälen) ohne Zuhilfenahme von Parasiten erklärbar: es handelt sich auch hiebei um Inokulation und Fortentwickelung lebender Krebszellen auf exkoriierten oder wunden Gewebsflächen. Die seltenen Fälle von sog. Cancer à deux sind wohl als Zufälligkeiten zu betrachten; bei der Häufigkeit des Krebses, wird es auch einmal vorkommen, dass Ehegatten von Krebs befallen werden (v. Hansemann).

Unter einem eigenen Gesichtspunkt sind die Übertragungen von einfachen Warzen zu beurteilen, da es wohl möglich ist, dass bei diesen entzündlich-hyperplastischen Neubildungen infektiöse Schädlichkeiten ätiologisch von Bedeutung sind. Ähnlich verhält es sich mit der Infektiosität mancher „Sarkome". Es gibt sarkomartige, entzündliche Granulationsgeschwülste (infektiöse Pseudosarkome) bei Menschen und bei Tieren.

Neuerdings sucht man die Infektiösität, wenigstens des Krebses, durch statistische Erhebungen zu beweisen (Zunahme des Krebses[1]),

---

[1]) v. Hansemann bemerkt hierzu, dass die Zunahme zum Teil scheinbar ist (bessere Diagnosestellung, häufigere Sektionen!), und erwähnt eine Statistik von de Bovis, welche zeigt, dass die scheinbare Zunahme nicht die äusserlich erkenn-

Krebshäuser, Krebsendemien [1]), Zusammenhang der Wasserläufe, Flüsse mit der Krebsausbreitung etc. [2]). Derartige Statistiken haben keinen Wert; sie kommen für unser Problem schon deshalb nicht in Betracht, weil sie zu einseitig das Karzinom, herausgelöst aus seinem Zusammenhang mit allen übrigen Blastomformen, behandeln.

Es spricht aber nicht nur nichts für die Parasitenhypothese, sondern viele Bedenken stehen von vorherein dagegen. Es müssten Parasiten für alle Geschwülste — für die gut- und bösartigen — und zwar spezifische Sorten mit ganz bestimmten elektiven Affinitäten zu den einzelnen Gewebsarten des Körpers angenommen werden. Aber unter diesen spezifischen Parasiten, deren es mindestens so viele

---

baren Krebse (Uterus, Mamma, Haut), sondern die Karzinome innerer Organe betrifft. Die wirkliche Zunahme betrage 1—2 %. Sie beruhe darauf, dass durch Beschränkung gewisser Infektionskrankheiten (Typhus, Scharlach, Pocken, Diphtherie) mehr Menschen ein höheres Alter erreichten.

1) Backford fand bei seinen umfangreichen Krebsimpfungen niemals Ansteckung, obwohl in seinen Mäusekäfigen die geschwulstkranken Tiere Generationen hindurch beisammen lebten. Loeb weist dagegen auf die von Hanau erwähnten und auch von ihm beobachteten Vulvakrebse bei Laboratoriumsratten hin, weiter auf Sarkome der Thyreoidea, die ebenfalls in auffallender Häufigkeit bei solchen Ratten auftraten, ferner auf Beobachtungen von Borrel, welcher Krebs bei Mäusen sah, die im gleichen Käfig gehalten waren, endlich auf endemische von der Karunkel ausgehende Krebse bei Rindern. Das Zusammenleben von gesunden Tieren und solchen mit transplantierten Tumoren führe aber nicht zur Ansteckung, auch könne eine Übertragung nicht durch Verfütterung von Geschwülsten hervorgerufen werden. Auffallend sei die Gleichartigkeit der Struktur und des Sitzes der endemisch bei Tieren auftretenden Krebse: das sei bei den menschlichen endemischen Krebsen nicht der Fall. In einem Falle von endemischem Krebs (Voges) waren die betreffenden Kühe alle von derselben Rasse und pigmentlos, so dass man eher an das Zugrundeliegen einer angeboren und vererbbaren Disposition denken konnte, als an Endemie. Loeb sieht jedenfalls in den genannten Beispielen keinen Beweis für die Infektiosität des Krebses; wohl aber gibt er die Möglichkeit zu.

Wlaeff und Trifonoff wollen das häufige Vorkommen des Krebses in der Normandie auf den reichlichen Genuss von frischem Käse und verdorbenem Obst zurückführen (! Verf.).

Treille berichtet von lokalen Differenzen im Auftreten des Krebses in Algier (geringere Disposition der Eingeborenen). Behla behauptet, dass Krebs in tropischen und subtropischen Ländern seltener sei, und man hat bei dem bei kannten Zusammenhang von Missbildungen und Geschwülsten auch daran gedacht, dass die Naturvölker weniger entartet seien und daher zu lokalen Gewebsmissbildungen nicht neigten. Aschoff konnte aber feststellen, dass Krebs und Missbildungen bei ihnen ebenso häufig sind wie bei uns. Nur sind weniger beobachtende Ärzte da und die Eingeborenen gehen überhaupt nur selten zum Arzt (v. Hansemann).

2) Vgl. Behla: Das Wasser wird infiziert durch Gemüsewaschen; auf dem Gemüse lebt der vermeintliche Krebsparasit. Nach Feinberg benützt der Krebsparasit einen Zwischenwirt und es soll sich dieser besonders häufig in stagnierenden Gewässern finden. Vgl. biezu auch Burchhardt. Auch Czerny, der eine Vielzahl von Krebserregern, die aber wahrscheinlich derselben Gattung angehören postuliert, nimmt einen Zwischenwirt für die Krebsparasiten an.

geben müsste, als es selbständige Gewebsformen im Körper gibt, müssten wieder besondere Unterarten angenommen werden, von denen die einen das Gewebe in eine mehr homoiotypische, die anderen in heterotypische Wucherung zu versetzen imstande wären. Wie wären ferner diejenigen Geschwülste vom Standpunkt der Parasitenlehre zu erklären, welche heterotop sind, welche also ein Gewebe zeigen, welches normalerweise an dem betr. Ort gar nicht vorkommt, oder jene Mischgeschwülste, in welchen mehrere Gewebe (in einer oft an die normale Organogenese erinnernden Weise) gemeinsam wachsen, oder jene hochkomplizierten Teratoide und Teratome, in welchen eine dreiblätterige Keimanlage wächst und in welchen sich Differenzierungsvorgänge abspielen, die ein verzerrtes Spiegelbild der Embryoentwickelung darstellen (sog. Embryome)? Da bei diesen Geschwülsten vielfach eine embryonale Keimversprengung zugrunde liegt, müsste man, wie Marchand bemerkt, annehmen, dass die im Blut kreisenden Parasiten gerade die verirrten Keime aufsuchten und sie zu maligner Entartung brächten. Das gleiche gilt für Fälle, wo aus gutartigen Geschwülsten innerer Organe bösartige hervorgehen. Wie sollen angeborene Geschwülste und solche, bei welchen eine erblich übertragbare Anlage zugrunde liegt, von den Parasitenschwärmern erklärt werden?

Auch die in der Geschwulstkrankheit hervortretenden örtlichen und zeitlichen Dispositionen, die Rolle des Alters, der Zusammenhang mit der chronischen Entzündung, Hyperplasie, Regeneration werden durch die Parasitenhypothese nicht verständlich, Weitere Bedenken ergeben sich gegen diese Hypothese aus einem Studium des Wachstums der Primärgeschwülste und der Entstehung und Fortentwickelung der Tochtertumoren. Es findet hiebei nämlich keine Ansteckung von Zelle zu Zelle statt, die normalen Zellen werden durch die blastomatösen — selbst wenn letztere aus dem gleichen Muttergewebe hervorgegangen sind, wie erstere — nicht in Geschwulstzellen umgewandelt, wie man das doch bei intrazellular lebenden und mit den Zellen verschleppten Parasiten annehmen müsste. Das Wachstum einer Geschwulst erfolgt vielmehr aus eigenen Mitteln, und ihre Verbreitung erfolgt nicht etwa durch Verschleppung von Parasiten, sondern die Körperzellen selbst sind gewissermassen zu Parasiten geworden (Hauser), und liefern durch ihre oft ganz schrankenlose Vermehrung sowohl die primäre Geschwulst, wie alle Tochtergeschwülste. So sind es also nicht — wie Feinberg klagt — leichtfertige oder in blinder Voreingenommenheit erteilte Zurückweisungen, die der Parasitenhypothese von seiten der meisten pathologischen Anatomen zu teil geworden sind, sondern die Stellungnahme der letzteren ist eine sachlich ernst begründete. Übrigens gehen gar nicht alle Pathologen so weit, dass sie die Möglichkeit einer parasitären Ursache der

Geschwülste absprechen. Marchand z. B. erwägt diese Möglichkeit und meint, man müsse dann annehmen, dass die Parasiten in alle Geschwulstzellen eindrängen, sie zur Wucherung anregten und ihnen schädliche Eigenschaften verliehen; bei der Teilung müssten die Parasiten auf die Tochterzellen übertragen und mit diesen bei der Metastasenbildung verschleppt werden. Beneke, v. Hansemann u. A. gehen wenigstens so weit, wie auch der Verfasser, dass sie parasitäre Einwirkungen als indirekt auslösende Ursachen der Geschwulstbildung ansehen. Beneke meint, dass dabei vielleicht auch eine einmalige Attacke genüge, um die Zellen in die fehlerhafte Wachstumsrichtung zu bringen; die Zellen gingen dann auf der falschen Bahn selbstständig weiter, und man brauche später keine Parasiten mehr im Gewebe zu finden.

Wenn nun exogene Schädlichkeiten überhaupt als direkte Ursachen für die Geschwulstbildung nicht in Betracht kommen, so fragt es sich, ob wir Anhaltspunkte für eine endogene Grundlage der Blastome haben. In der Tat spricht vieles dafür, dass die eigentlichen Ursachen der Geschwulstentwickelung in einer besonderen Eigenart der von den äusseren Schädlichkeiten getroffenen Gewebe bezw. Zellen liegen.

Schon die einfache Überlegung, dass eben immer nur ein ganz verschwindend geringer Prozentsatz der Individuen, die sich genau den gleichen äusseren Krankheitsursachen aussetzen, eine Geschwulst akquiriert, dass nur wenige Pfeifenraucher einen Lippenkrebs, nur ein kleiner Teil der in Teer- und Paraffinfabriken Arbeitenden ein Karzinom der Haut, nur ein winziges Kontingent der Schornsteinfeger einen Skrotalkrebs bekommt, dass nur selten bei Bilharziainvasion ein Blasenkarzinom, bei tuberkulösen und syphilitischen Geschwüren und Narben ein Haut- oder Schleimhautkrebs auftritt, dass die Entwickelung eines Sarkoms aus der regenerativen Kalluswucherung nach Fraktur, eines Karzinoms aus hyperplastischen Zuständen unter tausenden von gleichartigen Fällen nur einmal zustande kommt — schon diese einfache Überlegung legt es nahe, eine besondere Disposition der Gewebe anzunehmen.

Durch Traumen aller Art, Bakterien, Parasiten, Entzündungen, Geschwüre, Narben etc., kurz durch alle Prozesse, durch welche die normalen Beziehungen der Teile irgendwie alteriert werden, können Verhältnisse geschaffen werden, welche der Manifestation einer solchen Disposition günstig sind. Es scheint mir plausibler, anzunehmen, dass die Zellen, welche — statt in der für sie typischen Form — in geschwulstmässiger Weise wuchern, von vornherein andersartig als normale Zellen seien, anstatt zu fordern, normale Zellen könnten durch physikalische, chemische, bakterielle Irritation oder durch andere Ver-

hältnisse zu einer oft ganz tiefgreifenden Veränderung ihrer Lebensäusserungen gebracht werden.

Wie steht es nun mit den tatsächlichen Grundlagen für die Ansicht, dass die äusseren Schädlichkeiten ein primär, d. h. von seiner Entwickelung her, eigenartiges Gewebe treffen müssten, wenn der Effekt eine Geschwulstbildung sein soll? Zur Beantwortung dieser Frage ist zunächst darauf hinzuweisen, dass sich bei manchen Geschwülsten eine vererbbare Anlage feststellen lässt, entweder in dem Sinne, dass bei den Deszendenten die gleichen Geschwulstformen, in dem gleichen Organ oder wenigstens im nämlichen System hervortreten, wie bei den Aszendenten, oder in der Weise, dass die Geschwulstform verschieden ist, aber doch sich an das gleiche Organ oder System hält, oder endlich, dass mehr im allgemeinen eine Neigung zu verschiedenartigen und verschiedenartig lokalisierten Geschwulstbildungen innerhalb eines Stammbaumes herrscht. Bei manchen Fibromen, Lipomen, Chondromen, Gliomen, ist das Moment der Vererbung deutlich ausgesprochen; manchmal ist auch die Neigung zu der betr. Geschwulstbildung ganz vorwiegend auf die männlichen oder weiblichen Glieder eines Stammbaumes beschränkt. Weniger deutlich ist die Vererbbarkeit bei Sarkomen und Karzinomen. Es wird dabei nicht etwa die Geschwulst als solche, etwa Geschwulstkeime, Zellen, die von der Mutter auf plazentarem Wege in den Fötus gelangen würden, übertragen — obwohl etwas Derartiges bei malignen Geschwülsten denkbar, aber noch nicht erwiesen ist —, sondern es wird die Disposition, die Anlage zur Geschwulstbildung vererbt. Es handelt sich hierbei wahrscheinlich um pathologische Keimesvariationen, die vererbbar sind und auf Grund welcher sich — um mit Weismann zu reden — einzelne oder mehrere Determinanten des Keimes derart entwickeln, dass die aus ihnen hervorgehenden Determinaten (Systeme, Organe, Gewebe) die Neigung zeigen entweder spontan oder bei irgendwelchen Gelegenheitsursachen blastomatös zu entarten. In der Tat sehen wir Fälle, bei welchen wir nicht umhin können, eine besondere pathologische Qualität des spezifischen oder nicht spezifischen Parenchyms eines ganzen Organes oder Organsystems anzunehmen. Ich führe als Beispiel die Fälle von primär multipler gleichartiger oder differenter Geschwulstbildung in einem Organ oder Organsystem an („systematisierte“ Geschwülste, Blastomerkrankung bilateral angelegter Organe etc.). Bei der multiplen Fibromatosis der Nerven z. B. ist das Nervenbindegewebe im ganzen peripheren Nervensystem qualitativ abnorm, was sich nicht nur biologisch in seiner pathologischen Wucherungsfähigkeit zu erkennen gibt, sondern auch häufig morphologisch in einer mehr dem embryonalen Bindegewebe (Schleimgewebe) ähnlichen Modifikation des gewucherten Gewebes. Manche Fälle von regenerativer Hyperplasie

mit Beziehungen zu multipler Adenom- und Krebsbildung sind ähnlich zu verstehen. Etwas Derartiges kommt z. B. in der Leber bei Zirrhose vor. Die Leber hat von Hause aus eine sehr bedeutende Regenerationsfähigkeit; diese ist aber bei den einzelnen Individuen sehr verschieden: es liegt gewiss nicht allein an der Form der Zirrhose, ob sie inter- oder intralobulär oder monozellulär entwickelt ist, auch nicht allein an der Art und Intensität der Schädlichkeiten, welche der Leberzirrhose ursächlich zugrunde liegen, es hängt auch nicht allein von dem Allgemeinzustand des Körpers, den Ernährungsverhältnissen etc. ab, wenn bei dem einen Menschen eine Leberzirrhose ohne nennenswerte Regeneration von Leberparenchym verläuft, bei dem anderen mit tumorähnlichen Hyperplasien, während sie bei dem dritten in Adenom- oder Krebsbildung ausartet. Es ist hier vielmehr die ererbte individuelle Eigenart des Leberparenchyms zu berücksichtigen.

Jene oben erwähnten Blastome, bei welchen eine vererbbare Anlage erkennbar ist, entwickeln sich z. T. schon während der Embryonalzeit; es sind das z. T. Geschwülste, welche den Missbildungen nahe stehen, für welch' letztere ja ebenfalls häufig eine pathologische, vererbbare Keimesvariation als Grundlage angenommen werden muss. Aber wie auch Missbildungen entstehen können durch Schädigungen, welche nach der erfolgten Amphimixis der Geschlechtszellen einsetzen, also die sich entwickelnde Frucht treffen (Enge im Uterus, Traumen, Amniosbänder etc.), Missbildungen, die als erworbene auch nicht vererbt werden, so gibt es auch kongenitale Geschwülste, bei deren Entstehung wahrscheinlich intrauterin sich abspielende Störungen der verschiedensten Art von Einfluss sind; für solche Blastome ist auch keine Vererbung nachweisbar, da sie ja nicht aus primären Keimesvariationen hervorgegangen sind. Kongenitale Geschwülste sind gewisse Fibrome, Myxome, Lipome, Chondrome, Angiome, Gliome, Rhabdomyome, Sarkome, Mischgeschwülste, Teratoide und Teratome.

Die eben angedeuteten Beziehungen zwischen Missbildungen und Geschwülsten erfahren eine weitere Beleuchtung durch die Tatsache, dass sich nicht selten auf dem Boden der Entwickelungsstörungen echte Blastome entwickeln (z. B. Melanosarkome in Naevis, Sarkome in kongenitalen Zystennieren, Geschwülste aller Art bei Spina bifida, Gliome auf dem Boden von Heterotopien der grauen und weissen Substanz etc.). Aber auch für die hieher gehörigen Tatsachen gilt die Behauptung, dass das missbildete Gewebe von vornherein besondere und wahrscheinlich ganz bestimmte abnorme Qualitäten enthalten muss, wenn aus einer einfachen, lokalen Störung der Entwickelung — sei sie hervorgerufen durch was immer für eine Schädlichkeit — ein Blastom hervorgehen soll. Viele — ja die meisten —

Missbildungen bleiben ohne Geschwulstentwickelung, ganz ebenso wie die wenigstens Traumen und Entzündungen von Geschwulst gefolgt sind und die wenigsten regenerativen und hyperplastischen Prozesse in Geschwulstbildung „ausarten“.

Für die im vorstehenden geforderte Disposition zur Geschwulstbildung lässt sich ausser der Tatsache der kongenitalen und auf vererbbarer Grundlage entstehenden Geschwülste noch weiteres anführen. Cohnheim war es bekanntlich, der den Gedanken an eine angeborene Grundlage der Geschwülste (wie er für einzelne Geschwulstarten auch schon vorher — Virchow, Lücke — ausgesprochen worden war) verallgemeinerte, und auf das Hervorgehen der Blastome aus Entwickelungsstörungen, aus unverbraucht liegen gebliebenen, aus dem normalen Verband ausgeschalteten, versprengten, im Überschuss gebildeten, abnorm persistierenden Gewebskeimen[1]) hinwies. Ferner machte Cohnheim auf die eigenartige Lokalisation der Geschwulstbildung an Stellen aufmerksam, an welchen besonders komplizierte Verhältnisse in der Entwickelung vorliegen, an welchen also ein sehr genaues, subtiles Ineinandergreifen der am Aufbau beteiligten Gewebe erforderlich ist, damit die typische Konstruktion entsteht. Cohnheim meinte, dass die bei der Entwickelung isolierten Keime je nach dem früheren oder späteren Zeitpunkt ihrer Bildung ein verschiedenartiges Wachstum zeigen würden. Die Emanzipation von dem physiologischen Wachstumstypus erkläre sich daraus, dass die überschüssigen, verirrten, ausgeschalteten Keime kein Objekt der formbildenden Kräfte des Organismus wären. Bei irgendwelchen lokalen oder allgemeinen Gelegenheitsursachen gerieten die Keime in Wucherung, und der „embryonale“ Charakter derselben drücke sich manchmal auch in der Morphologie des Wucherungsproduktes aus (cfr. manche Sarkome, Myxome, Rhabdomyome, amyelinische Neurome, Neuroepitheliome mit „embryonalen“ Allüren).

[1]) Nach Beard's Hypothese sind alle wahren Geschwülste aus verirrten prädestinierten „primären Keimzellen“ abzuleiten. Alle Geschwülste sind in diesem Sinne „Embryomata“; jeder Tumor ist ein mehr oder weniger reduzierter, mehr oder weniger unvollkommen differenzierter, steriler, metazoischer, tierischer Organismus (! Verf.) Indem die aberrierten primären Keimzellen an die verschiedensten Stellen gelangen, finden sie verschieden günstige und ungünstige Ernährungsbedingungen; die Funktion des neuen Ortes spricht fernerhin ein gewichtiges Wort, und so entwickeln sich nicht alle Potenzen der Keimzellen, sondern nur einzelne oder nur eine einzige. Nur die Karzinome und Chorionepitheliome gehen nicht aus primären Keimzellen hervor, sondern sie tragen den Stempel des „präembryonalen Lebenszyklus“ an sich und gehen aus dem Chorion hervor, das sich nach Beard zeitlich vor dem Embryo entwickelt. Der Beard'sche Lebenszyklus lautet: Ei — Chorion — Urkeimzelle — primäre Keimzellen — Geschlechtszellen. Die Embryobildung ist nur ein „Zwischenfall“ in diesem Zyklus; der Embryo bildet sich als Zufluchtsort für die Keimzellen. Es erübrigt sich wohl von selbst, auf solche Phantasien näher einzugehen.

R. Meyer setzt auseinander, dass bei der Frage der Versprengung oder der Persistenz von Keimen zu unterscheiden sei, ob die Bezeichnung „embryonal“ sich auf das Gewebe oder auf den Einschluss beziehe. Man könne abnorme Persistenz normaler embryonaler Organ- und Gewebsreste, und Persistenz abnormer embryonaler Gewebe trennen. Abnorm persistierende Gewebe differenzierten sich oft völlig aus, blieben also nicht embryonal. Bei der Ausschaltung von Keimen könne eine Hemmung der Differenzierung (im Sinne von Wilms) primär sein und zur Ausschaltung führen, oder sekundär infolge der Ausschaltung eintreten. Die Keime würden durch die normalen Wachstumsverschiebungen bei der Entwickelung in fremdes Gebiet geleitet und dadurch an der Differenzierung gehemmt. Abnorme, fehlerhafte Differenzierung nennt R. Meyer Dysplasie; eine solche könne z. B. durch die fehlerhafte Lage eines Keimes zustande kommen (Funktion des Ortes!). Auch eine Metaplasie könne embryonal zustande kommen durch die abnorme Lage, in welche ein Keim gerate; die verlagerten Zellen würden sich eventuell am neuen Ort, entsprechend dessen funktioneller Bestimmung, teils in einer anderen als der ursprünglichen Richtung weiter differenzieren, teils akklimatisieren. In den einzelnen Fällen von Gewebsheterotopie sei es daher schwer zu entscheiden, ob Aberration, Dysplasie, Metaplasie oder Atavismus (Hervortreten phylogenetisch latent vererbter Potenzen) zugrunde liege,

Eine Ultradifferenzierung im Sinne von Fischel, dass also versprengte Zellen mehr Qualitäten entwickeln könnten als am normalen Platz, sei fraglich. Jedoch könne ja der Einfluss des neuen Ortes (biochemische und mechanische Korrelationen!) verschieden sein: er könne belanglos, hemmend, fördernd auf die Differenzierung einwirken. Eine Differenzierungshemmung aus inneren Ursachen scheint R. Meyer nicht zuzugeben.

Bezüglich der „unverwendet liegen gebliebenen“ Zellen der Autoren meint R. Meyer, dass sie sich ganz unserer Kenntnis entzögen. Man wisse nicht, welche Rolle solche Zellen spielten, ob sie normalerweise unverwendet und embryonal blieben, oder ob sie prospektive oder retrospektive phylogenetische Bedeutung „im Haushalt der Organbildungen“ hätten, oder ob und unter welchen Umständen sie pathologischerweise unverwendet bleiben.

Die vielen Tatsachen, welche zeigen, dass aus versprengten und abnorm persistierenden Keimen Geschwülste wirklich häufig hervorgehen[1]), führe ich nicht im einzelnen an: es gehören hierher u. a. die aus Urnieren-, Kiemengangsresten, versprengtem Nebennieren-

[1]) Marchand, Aschoff, Ziegler, v. Hansemann u. A. halten aberrierte Keime und andere Gewebsmissbildungen für besonders disponiert zur Geschwulstbildung, besonders wenn die Keime embryonal blieben und nicht mit dem Körper alterten. Für die abnorm persistierenden Keime hat R. Meyer — wenigstens soweit es sich um die Verhältnisse im Bereich des weiblichen Genitalapparates handelt — eine besondere Disposition zur Blastomentwickelung geleugnet. Aus versprengten Keimen entstehen nach R. Meyer mit Vorliebe schon intrauterin oder im Kindesalter Geschwülste, wenn es sich um indifferente Elemente handelt. Differenzierte abgesprengte Keime seien ebenso wie abnorm persistierende Keime nicht zur Geschwulstbildung disponiert. Jedoch könne auch manchmal bei undifferenzierten Keimen nur gehemmte oder völlig ungestörte Differenzierung erfolgen. R. Meyer kommt zum Schluss, dass auch die Versprengung an sich nicht unbedingt zur Geschwulstbildung führe. Der Reiz, der noch hinzukommen müsse, sei eben gänzlich unbekannt; er könne zu jeder Zeit des Lebens des Trägers der Keime und des Lebens der Keime selbst einsetzen. Bei undifferenzierten versprengten Keimen genüge vielleicht ein geringerer Reiz.

gewebe etc. hervorgehenden autonomen Tumoren, ferner die Geschwülste an den Grenzgebieten verschiedener Epithelsorten (z. B. Ekto-Entodermgrenze), im Bereich embryonaler Spalten (fissurale Geschwülste), die grosse Gruppe der heterotopen Blastome usw.; auch die vorhin schon erwähnten Geschwustbildungen auf dem Boden von Missbildungen wären zu erwähnen. Aber was vorhin über die Beziehungen dieser letzteren zu den Geschwülsten gesagt wurde, gilt auch für die embryonalen Gewebsverwerfungen und ähnliche Vorgänge: Weder die einfache Ausschaltung, noch die Überschussbildung, noch die Aberration, noch die abnorme Persistenz von Gewebskeimen bei der Entwickelung ist an sich genügend, um zur Geschwulstbildung zu führen. In diesem Sinne bezeichnet E. Schwalbe mit Recht die Cohnheim'sche Theorie als eine Theorie der formalen und nicht der kausalen Genese.

Es gibt viele akzessorische, aberrierte, abnorm persistierende Gewebe, die niemals in Geschwulstbildung übergehen, und der Einwand, dass es sich in solchen Fällen um mehr in sich abgeschlossene, organartige Aberrationen handle (cfr. akzessorische und versprengte Milzen, Nebennieren, Schilddrüsen, Bauchspeicheldrüsen) ist hinfällig, da neuerdings auch einzelne Gewebe und Zellgruppen (quergestreifte Muskelfasern, Knochen, Knorpel, Drüsen, Epidermiszellennester etc.) versprengt oder abnorm persistierend an den verschiedensten Stellen gefunden wurden. Die Erfahrung zeigt nun, dass solche Sprengstücke, seien es von vornherein mehr organoide Bildungen oder einfache Gewebe oder Zellgruppen, entweder unverändert liegen bleiben, oder sich im Sinne der für sie typischen Richtung weiter entwickeln, ausdifferenzieren, oder frühzeitig atrophieren, oder andererseits in beschränkte, in physiologischen Grenzen sich haltende und auf einem gewissen Punkt sistierende Wucherung geraten, oder sich in zystische Gebilde umwandeln (Dermoid-, Epidermoidzysten, Enterozysten, branchiogene Zysten), oder endlich in echte, homoiotypische oder ganz atypische Blastome übergehen.

Auch der Hinweis auf den embryonalen Charakter der betreffenden Keime ist nicht imstande, uns dem Rätsel näher zu bringen. Ein embryonales Gewebe ist, wie schon früher betont wurde, ein auf der Linie der normalen Entwickelung mehr oder weniger weit zurückstehendes, also noch unfertiges Gewebe, das aber die Tendenz und Fähigkeit hat, sich im Sinne der normalen Entwickelungsrichtung auszudifferenzieren. Der „embryonale Charakter“ kann uns also vielleicht die Wucherungstüchtigkeit der Blastomzellen erklären, obwohl auch die normalen Embryonalzellen durchaus nicht unbeschränkt, sondern unter typischen Regulationen wachsen, er kann uns aber nicht das fehlerhafte, von dem artlichen Entwickelungsplan mehr oder weniger weit, oft völlig sich emanzipierende Wachs-

tum erklären. Es ist gleichgültig, ob der embryonale Keim eine Blastomere aus den ersten Furchungsstadien ist, oder eine Gruppe von ausgeschalteten Ekto-, Meso- oder Entodermzellen darstellt, oder ob er in noch späteren Phasen der Embryogenese aberrierte — immer wird er bei seinem Wachstum sich in der für ihn typischen Weise fortentwickeln. Freilich wird er oft keine günstige Bedingungen für sein Wachstum finden, und es wird hiebei viel auf die besondere Art seiner Beziehungen zur Umgebung und auf das Verhalten der letzteren ankommen. Aber infolge von Wachstumsbeschränkung wird er doch höchstens sich kümmerlich entwickeln oder gar atrophieren und schwinden, niemals aber in atypische Entwickelung geraten. Ein Embryo, der keinen Platz im Uterus hat, wird — je nachdem — eine allgemein oder lokal beschränkte rudimentäre Ausbildung zeigen, aber niemals in eine Entwickelung geraten, die nicht sozusagen auf seiner Bahn liegt. Das gilt ebenso für einzelne embryonale Zellen oder Zellgruppen.

Es haben denn auch Versuche mit Verlagerung embryonalen Materials (neuerdings v. Féré) ergeben, dass sich die betreffenden Zellen im Sinne ihrer normalen Entwickelungsrichtung auch am Ort ihrer Versetzung weiter fortdifferenzieren — freilich nur beschränkte Zeit; dann gehen sie zugrunde.

Das beste Beispiel dafür, dass eine Verlagerung embryonaler Zellen an sich nicht zur Geschwulstbildung führt, ergibt sich aus einem Vergleich der Verhältnisse bei der normalen Plazentation mit den Vorgängen bei der Entwickelung des malignen Chorionepithelioms (vergl. die Ausführungen von Marchand und R. Meyer). Wir haben schon bei der normalen Plazentation den Fall, dass embryonale Zellen! und zwar eines neuen Individuums, des Fötus, sich von ihrer Unterlage loslösen, frei wandernd heterotop werden und in die mütterlichen Gewebe, besonders die Gefässwände, eindringen. Und doch kommt es unter normalen Verhältnissen trotz Heterotopie und embryonalem Charakter der Zellen nicht zu einer echten Geschwulstbildung. Normale Plazentarzellen und ganze Chorionzotten werden u. U. auch durch die Blutbahn verschleppt, nach entfernten Stellen des Körpers verlagert, vermögen aber nicht in der Lunge oder sonstwo, wo sie festgehalten werden, weiter zu wachsen, sondern gehen zugrunde. Und hierzu nun als Gegenstück das Chorionepitheliom! Die heterotop gewordenen fötalen Zellen zeigen hier ein echt malignes, destruierendes Wachstum, und nach Verlagerung durch den Blutstrom gehen sie nicht zugrunde, sondern wachsen zu neuen malignen Geschwülsten heran! Sollen wir angesichts dieser merkwürdigen Erscheinung annehmen, dass die fötalen Zellen von irgend einem unbekannten Agens getroffen worden seien, welches sie von Grund aus biologisch veränderte oder darf man daran denken, dass sie von Hause aus biologisch anders waren als normale Chorionzellen?

Wir sehen also, dass weder die Verlagerung von Keimen, noch der embryonale Charakter derselben eine zureichende Ursache zur Geschwulstentstehung darstellt. Noch mehr gilt dies alles von der Keimausschaltung im postfötalen Leben, auf die Ribbert so grosses Gewicht gelegt hat. Ausdifferenzierte Zellen und Gewebe gehen nach Verlagerung entweder atrophisch zugrunde oder

sie gehen auf einfachere Formen, wie sie früheren Stufen der normalen Entwickelung entsprechen, zurück, oder sie zeigen geringe progressive Veränderungen, die sich durchaus in der Bahn ihrer normalen Entwickelungsmöglichkeiten halten, progressive Veränderungen, die stets örtlich und zeitlich beschränkt bleiben, worauf dann oft doch schliesslich Atrophie folgt. Bei experimenteller Verlagerung von Organen, die für den Absatz ihrer spezifischen Produkte keiner besonderen Einrichtung bedürfen (Organe mit sog. innerer Sekretion, wie z. B. die Schilddrüse), kann Einheilung mit mehr oder weniger vollkommenem Erhaltenbleiben auch der Funktion erfolgen. Niemals ist es aber gelungen, durch experimentelle Verlagerung und Transplantation normaler ausdifferenzierter Zellen, Gewebe oder Organe eine echte Geschwulst zu erzeugen. Es ist möglich, dass bei der Entstehung von Geschwülsten auch postembryonale Zell- und Gewebsverlagerungen eine Rolle spielen — aber doch nur im Sinne einer Gelegenheitsursache. Wenn die verlagerten Zellen von Hause aus besondere pathologische Eigenschaften besitzen, dann kann auch die postembryonale Verlagerung der Zellen deren primäre abnorme Qualitäten zur Entwickelung bringen.

Ein Hinweis ist in Bezug auf die Frage der Gewebsverlagerungen noch wichtig. Wie? wenn solche Sprengstücke nicht in gehöriger Weise an das Nervensystem, von dem doch alle Regulation und auch die Steuerung des Wachstums ausgeht, angeschlossen wären? Würde nicht je nach dem verschieden grossen Mangel einer Fesselung der Ureigenschaften der lebendigen Substanz (ihrer Assimilations-, Wachstums- und Vermehrungsfähigkeit) durch das Nervensystem eine mehr oder weniger bedeutende Abweichung von der typischen Entwicklungsrichtung zustande kommen können? v. Rindfleisch legt auf dies Moment grossen Wert und weist auf das Fehlen eigener Nerven in Geschwülsten hin; er hält es für wahrscheinlich, dass eine Lösung der nervösen Beziehungen, die sowohl im embryonalen als im postembryonalen Leben eintreten könne, zur Geschwulstbildung führe. Aber gegen diese Ansicht kann eingewendet werden, dass sowohl die ersten Stadien der normalen Entwickelung, als gewisse Missbildungen (Amyelie, Anencephalie), endlich entwickelungsmechanische Experimente zeigen, in wie weitgehendem Maasse das Wachstum und die Regeneration von dem Einflusse des Nervensystems unabhängig ist. Das gilt ebenso auch für Wachstumsvorgänge im postembryonalen Leben.

Nach alledem bleibe ich dabei, dass auch für die im embryonalen Leben oder später aberrierten oder vom Nervensystem losgelösten Keime gefordert werden muss, dass sie primär qualitativ abnorm seien, wenn anders an ihnen ein blastomatöses, atypisches Wachstum hervortreten soll. Eine primäre, auf krankhaften inneren

Verhältnissen der Zellen beruhende Disposition[1]) fordere ich für alle Geschwülste, eine Disposition, die lokal auf eine Körperstelle beschränkt, die in einem ganzen Organ oder System, vielleicht auch multipel über den ganzen Körper zerstreut, gegenwärtig sein kann, eine Disposition, die als eigentliche Grundlage der Geschwülste gelten muss und die durch alle möglichen Gelegenheitsursachen geweckt und zur Manifestation gebracht werden kann. Irritationen aller Art, Traumen, chemische, bakterielle Schädigungen, vielleicht auch tierische Parasiten, Entzündung, Narbenbildung und die dabei vorkommenden Lösungen organischer Verbände im Sinne Ribberts, regenerative, hyperplastische Wucherungen sind solche Gelegenheiten, bei welchen die primäre Eigenart eines betroffenen Gewebes zur Geltung kommen kann. Entwickelungsstörungen aller Art, Versprengungen, Ausschaltungen, abnorme Persistenz embryonaler Zellen und Gewebe können ebenfalls als Gelegenheitsursachen angesehen werden, um so mehr, als es plausibel ist, anzunehmen, dass die nicht in die typische Entwickelung aufgenommenen Elemente schon von vornherein in biologischer Hinsicht qualitativ abnorm sind; vielleicht ist ihre biologische Sonderheit die Ursache ihrer Ausschaltung oder Emanzipation von der normalen Entwickelung, ähnlich wie Aschoff daraus, dass Keime abnorm persistieren und nicht, wie es die Regel ist, im Laufe der Entwickelung zugrunde gehen, ableiten möchte, dass solche Keime von Hause aus besonders geartet sein müssten. Ähnliches erwägt auch Beneke.

---

[1]) Auch Marchand kommt auf dispositionelle Momente zu sprechen. Die Malignität sei nicht ein Produkt äusserer Ursachen, sondern sie sei „wesentlich bedingt durch eine den Zellen eigentümliche Beschaffenheit oder Anlage". Die äusseren Einflüsse hätten die Bedeutung von Gelegenheitsursachen: sie regten eine Gewebswucherung an, aus der Zellen mit malignen Eigenschaften hervorgehen könnten. Die inneren Anlagen seien in manchen Fällen gegeben durch einen embryonalen Charakter der Zellen: embryonale Gewebe trügen kraft ihrer natürlichen Wucherungsfähigkeit die Anlage zur malignen Neubildung in sich. Durch veränderte Ernährungsbedingungen könne diese Wucherungsfähigkeit gesteigert werden. Wenn aus ausdifferenzierten Zellen Geschwülste hervorgingen, so käme noch eine besondere Disposition des Gesamtorganismus in Frage; diese sei nicht nur gegeben durch das Alter und Geschlecht, sondern es spiele auch eine erbliche Anlage eine grosse Rolle, ferner individuelle, nicht ererbte Anlagen.

Ebenso kommt auch v. Hansemann um die Annahme einer besonderen angeborenen oder ererbten Disposition nicht herum. Er ist geneigt, die verschiedensten äusseren Reize als u. U. wichtig für die Geschwulstbildung anzuerkennen, aber es zeigten z. B. die Fälle von sog. Xeroderma pigmentosum mit dem so häufigen Übergang in Geschwulstbildung, dass hier eine angeborene und vererbbare Schwäche oder abnorme Reizbarkeit der Gewebe vorliege: der Reiz der gewöhnlichen Belichtung, der bei normaler Anlage ohne Schaden ertragen würde, genüge hier, um die schliesslich zur Geschwulstbildung führende Krankheit auszulösen. R. Hertwig spricht gleichfalls von der Bedeutung der Konstitution der Zellen und von Anlagen und Dispositionen des Keimes zur Blastomatose und nähert sich dadurch meiner eigenen Auffassung der Geschwülste.

Wenn ich nun gefragt werde, wie ich mir das Zustandekommen jenes postulierten primären, also angeborenen oder ererbten Zustandes der Zellen und Gewebe vorstelle, muss ich mit der Antwort etwas weiter ausholen.

Das, was ein Individuum in biologischer Hinsicht ist, verdankt es jener in jedem Einzelfalle besonderen Kombination der Ahnenerbmassen, die nach den erfolgten Reduktionsvorgängen der reifenden Geschlechtszellen durch die Kopulation der letzteren entsteht. Bei jeder Amphimixis kommt eine neue, individuell besondere Variante des Keimplasmas, ein individuell eigenartiges Id, wie es Weismann nennt, zustande. Nicht nur die morphologischen und physiologischen Eigenschaften des daraus entstehenden Individuums als Ganzen haben ihr besonderes Gepräge, sondern auch die einzelnen Systeme, Organe, Gewebe, Zellen besitzen ihr besonderes „Idioplasma". Denn, was in der Amphimixis an Erbmasse sich zusammengefügt, das erhalten durch fortgesetzte, gleiche[1]), mathematisch genaue Teilungen alle Zellen des Körpers in gleicher Weise.

---

[1]) v. Hansemann u. A. nehmen an, dass bei der normalen Differenzierung von Zeit zu Zeit inäquale Teilungen der Zellen vorkommen, die dann wieder von einer Reihe äqualer Teilungen gefolgt seien (sog. Generationsstadien). Darüber ist aber zu wenig Sicheres bekannt. Die neueren Untersuchungen über die Bedeutung des Kerns (der Chromosomen) für die Vererbung (Boveri, u. A.) haben gezeigt, dass nicht nur eine bestimmte Zahl von Chromosomen, sondern auch eine ganz bestimmte Kombination derselben („Sortiment" — Heider) für die typische Entwickelung nötig ist. Von Anderen (M. Verworn, R. Fick) wird betont, dass ausser Kernbestandteilen auch protoplasmatische Substanzen bei der Vererbung von Bedeutung sind. Jedenfalls können wir die hier in Frage kommenden Verhältnisse uns nicht kompliziert genug vorstellen. Und es begreift sich daher, dass über die Bedeutung der in Geschwülsten vielfach gefundenen Abweichungen in der Chromosomenverteilung noch gar nichts Bestimmtes ausgesagt werden kann. Derartige Abweichungen betreffen vor allem die zahlenmässige Verteilung der Chromosomen auf die Tochterzellen, ferner aber auch die Gestalt und besondere Ausbildung der Chromosomen.

v. Hansemann hat bekanntlich auf atypische Mitosen in Geschwülsten, vor allem auf eine asymmetrische Verteilung der Chromosomen von der Mutterzelle auf die Tochterzellen besonders hingewiesen. Es würde so die Erbmasse ungleich verteilt und es könnten auf diesem Wege neue Kombinationen derselben entstehen. Aber Fehler in der zahlenmässigen Verteilung und in der Ausbildung der Chromosomen sind auch in gutartigen Blastomen, ja auch bei der entzündlichen Hyperplasie und Regeneration gefunden worden, und spezifische Abweichungen vom Teilungstypus konnten bis jetzt für die Blastome nicht nachgewiesen werden. Neuerdings machten Backford, Walker, Moore auf eine besondere Form der Mitose in Karzinomen aufmerksam, welche der bei Tieren und Pflanzen auftretenden sog. heterotypischen Mitose (Flemming) ähnlich sein sollen. Nach Backford reduzieren sich dabei die Chromosomen auf die Hälfte und zeigen ringförmige und achterförmige Gestalt. Beim experimentell übertragenen Krebs erfolgten solche heterotypische Mitosen nur zu gewissen Zeitpunkten („cyklisch ablaufende Wachstumsvorgänge") und es kopulierten sich darauf die an Chromosomen reduzierten Tochterzellen, ähnlich wie Sexualzellen; es entstehe so ein „neuer Organismus ohne Organ", eine Kolonie

Bei den Differenzierungsvorgängen, die sich vom Stadium der befruchteten Eizelle bis zur völligen Reife des Embryos abspielen, entwickeln sich in den einzelnen Zellgenerationen jeweils ganz bestimmte Qualitäten der Gesamterbmasse stärker, während andere zurücktreten. Dabei kommt jeder Zelle nach meiner Ansicht die Gesamterbmasse zu; es bildet sich bei der Differenzierung nur diese oder jene Komponente des gesamten Komplexes einseitig aus.

Die embryonalen Zellen übernehmen so nach dem Prinzip der Arbeitsteilung die einzelnen Rollen, in welchen zusammen die grosse Aufgabe des Gesamtstoffwechsels enthalten ist, und es erhält so jedes selbständige Gewebe, jedes Organ, seine spezifische, typische Ausbildung nach der physiologischen und morphologischen Seite hin — immer mit einem für jedes Individuum besonderen individuellen Einschlag. Bis ins undenkbare Minutiöse muss sich jener Vererbungs- und Differenzierungsmechanismus abspielen, damit alles in Ordnung geht, in ganz unvorstellbarer Präzision müssen alle jene vielfältigen, uns grösstenteils unbekannten Momente, lokale und allgemeine Re-

---

von wuchernden, unabhängigen Zellen, deren Differenzierungsfähigkeit in einer Richtung liege. v. Hansemann macht mit Recht darauf aufmerksam, dass in Geschwülsten, besonders in malignen, so massenhaft atypische Mitosen aller Art vorkommen, dass es willkürlich erscheine, eine Form, die sogenannte heterotypische, als wichtig in den Vordergrund zu stellen; die Reduktion der Chromosomen bei der asymmetrischen Mitose erfolge auch durchaus nicht immer auf die Hälfte der vorhandenen Masse, sondern in ganz regelloser Weise. V. Haecker hat die Ähnlichkeit der Backfordschen Bilder mit der heterotypischen Mitose, die der Ausdruck eines nicht oder nur wenig differenzierten Zustandes der Zellen sei, zugegeben; er macht darauf aufmerksam, dass man experimentell durch Agentien (Äther, z. B.) die Umwandlung des somatischen Typus in die heterotype Form erzeugen könne, so dass vielleicht das Auftreten der letzteren auch bei den Geschwülsten auf eine besondere Form der Reizung zurückzuführen sein möchte.

So sehr ich zu der Ansicht neige, dass primäre, also bei der embryonalen Entwickelung auftretende Störungen in der Verteilung und Differenzierung der Erbmassen zu Geschwulstgrundlagen werden können, so muss dennoch zugegeben werden, dass genügende morphologische Anhaltspunkte für eine solche Ansicht noch nicht vorliegen. Nicht wahrscheinlich ist es, dass äussere Eingriffe in den Teilungsmechanismus, die nach der erfolgten Differenzierung der Zellen, im postembryonalen Leben, erfolgen, den gleichen Effekt haben, dass also Geschwulstgrundlagen so erworben werden könnten, und dass auf diese Weise vielleicht der Zusammenhang der entzündlichen Neubildung, Regeneration und Hyperplasie mit der Geschwulstbildung dem Verständnis näher gebracht werden könnte. Man wird sich hier erinnern müssen, dass man die allermannigfachsten Abweichungen des karyokinetischen Prozesses künstlich erzeugen kann (pluripolare, asymmetrische Mitosen), ohne dass der Ablauf des betreffenden Wachstumsprozesses (z. B. Regeneration) dadurch wesentlich gestört würde; es sind eben auch hier unter normalen Verhältnissen wahrscheinlich Regulationen wirksam bezw. es gehen die aus atypischen Teilungen hervorgegangenen Zellen zugrunde. Es müsste also noch besonders erklärt werden, warum einmal bei der Entzündung oder Regeneration aus atypischen Teilungen blastomatöse Zellen hervorgehen, ein andermal nicht.

gulationen, zusammenwirken, die für den typischen Verlauf der Entwickelung maassgebend sind. Dass unter jenen Momenten neben inneren Ursachen, auch äussere Einflüsse der verschiedensten Art und zwar nicht nur mechanische, sondern auch chemisch-physikalische etc., von grösster Bedeutung sind, wird wohl nicht bezweifelt werden können. Ist es nun verwunderlich, wenn ein so komplizierter Mechanismus entgleist oder variiert? Ich meine nicht in grobgreifbarer Form, wie wir es bei den Gewebsmissbildungen, Keimversprengungen usw. sehen, sondern in viel subtilerer Weise, so dass Änderungen in den feinsten Nuancen der spezifischen idioplastischen Differenzierung der Zellen zustande kommen. Das braucht morphologisch gar nicht hervorzutreten oder wenigstens für unsere Hilfsmittel gar nicht erkennbar zu sein. Es kann diese Änderung rein biologisch gedacht werden; es kann sich um feinste Variationen der Stoffwechselverhältnisse, der regulatorischen Kräfte oder dergleichen handeln, und man braucht nicht anzunehmen, dass Zellen mit derartigen qualitativen Abnormitäten aus den Verbänden der regulären Entwickelung ausgeschaltet werden müssen; freilich wird man es begreiflich finden, dass solche Ausschaltungen zustande kommen können. Wir wiesen ja schon vorhin darauf hin, dass die Tatsache der Entstehung von Geschwülsten aus Aberrationen und Ähnlichem dafür spricht, dass man es hiebei mit Keimen zu tun hatte, die als qualitativ abnorm und unbrauchbar von dem sich entwickelnden Organismus gewissermassen ausgesetzt wurden. Aber es muss eine Ausschaltung solcher Keime nicht stattfinden; sie können in typischer Weise in den Bau des Ganzen aufgenommen sein, indem sie ihre physiologischen Aufgaben wohl erfüllen, ungeachtet dessen, dass sie nach anderen Richtungen hin fehlerhafte oder — ganz allgemein gesagt — überhaupt atypische Qualitäten enthalten.

Nach der hier vorgetragenen Hypothese ist die Grundlage zu allen Geschwülsten angeboren. Manchmal ist sie ererbt, nämlich dann, wenn die atypische Qualität der Zellen auf einer Variation des Keimplasmas beruht; häufiger ist sie individuell, während der Entwickelung, erworben. Aber nicht im Sinne der Cohnheim'schen Lehre deute ich diese angeborene Grundlage, sondern ich fasse sie auf als eine durch die verschiedensten, exo- und endogenen, grösstenteils völlig unübersehbaren Momente hervorgerufene pathologische Variation des Idioplasmas der betreffenden Zellen[1].

Derlei Variationen können die verschiedensten Grade erreichen: sie können einfach und mannigfaltig sein, sie können auf der Linie der normalen Entwickelung liegen, nur durch „Heterochronie", Hetero-

---

[1]) Neuerdings neigt auch E. Schwalbe meiner Hypothese zu; er spricht von einer angeborenen pathologischen Verschiedenheit der Zellen, einer Zellmissbildung.

topie", „Heterometrie" (Lubarsch) pathologisch sein, oder es kommen ganz neue Varietäten zustande, für die es zutreffende Analoga in der normalen Entwickelung nicht gibt. Die verschiedene Art und der wechselnde Grad der pathologischen Zellvariation (verglichen mit dem normalen Zustand) macht die unendliche Mannigfaltigkeit der Geschwülste in morphologischer und biologischer Hinsicht verständlich. Unsere Auffassung öffnet auch, wie schon angedeutet, jeder der angeführten äusseren Geschwulstursachen das Tor. Es ist verständlich, dass die hypothetischen Variationen der idioplastischen Qualitäten der Zellen besonders leicht hervortreten werden, wenn durch Traumen, Gewebsschädigungen aller Art, Entzündung, Narbenbildung, durch Fortfall von Wachstumshindernissen, durch Lösung organischer Verbände usw. eine Störung, Lockerung oder gar Aufhebung des geweblichen Zusammenhanges, des sog. „Gewebsgleichgewichtes" eintritt. Die angeborenen pathologischen Qualitäten der Zellen (neben denen man sich ja die normalen Qualitäten alle insgesamt oder wenigstens zum Teil erhalten denken darf) können so lange latent bleiben, als normale Lebensbedingungen, völlig korrekte Beziehungen der Zellen und Gewebe untereinander sowohl, als zum Gefäss- und Nervensystem usw. gegeben sind. Jede Alteration dieser Verhältnisse kann die latenten atypischen Eigenschaften in die Erscheinung drängen und zur Entwickelung bringen. Dabei ist nicht ausgeschlossen, dass die Art der Alteration des Gewebsgleichgewichtes unter Umständen von Bedeutung ist für die Auslösung dieser oder jener besonderen Seite der pathologischen Zellvariation. Gleichwie sich der pathologische Charakter eines Individuums oft erst dann zeigt, wenn die Verhältnisse der Erziehung, der Umgebung sich ändern, so kann man sich auch vorstellen, dass gewisse Seiten des Charakters, des Idioplasmas, des komplizierten, spezifischen, lebendigen Stoffwechsels einer Zelle erst dann hervortreten, wenn alle oder nur wenige jener physikalischen und chemischen Beziehungen sich ändern, durch welche die vielfältigen Kräfte der lebendigen Substanz spezifisch bestimmt, entwickelt oder beschränkt, kurz gesagt — reguliert werden. Unsere Hypothese lässt, wie man sieht, eine nicht nur morphologische, sondern auch eine physiologische und entwickelungs-mechanische Auffassung der Geschwulstkrankheit zu.

Ich erkenne also auch den irritativen Momenten, um das hierher Gehörige mit einem kurzen Schlagwort zu bezeichnen, eine Bedeutung für die Geschwulstentstehung zu, nur glaube ich nicht, dass sie die direkte Ursache der Geschwülste darstellen. Die Irritationen müssen primär qualitativ abnorme Gewebe treffen.

Dass normale, völlig ausdifferenzierte Zellen und Gewebe durch irgend welche Irritationen zur Änderung ihrer angeborenen und ererbten Qualitäten gebracht werden, dass sie dadurch biologisch

vorwandelt werden könnten, dafür spricht keine einzige Erfahrung in der Pathologie [1]). Was die Zelle nach normaler Entwickelung und Differenzierung geworden ist, das bleibt sie, und was dann etwa noch an Verwandlungen (Metaplasie etc. s. o.) beobachtet wird, das liegt auf der Bahn ihrer normalen Entwickelung. Hat sie sich aber pathologisch entwickelt, dann wird sie ihre abnormen Qualitäten entweder spontan oder auf irgendwelche Gelegenheitsursachen hin zur Geltung bringen können — nicht müssen. Manchmal sind die nötigen Bedingungen zur Entwickelung der pathologischen Qualitäten schon während des Fötallebens gegeben (angeborene Geschwülste). Häufiger bringt das extrauterine Leben erst jene Fülle von Schädlichkeiten und Gelegenheiten. Zu letzteren rechne ich auch die ganze Wachstumsperiode, die Entwickelung und Rückbildung gewisser Organe im jugendlichen Alter, die senile Involution, die Schwangerschaft, die Laktationsepoche, also alle jene Ereignisse, bei welchen im ganzen Körper oder in einzelnen Organen zu gewissen Zeiten der Existenz des Individuums lebhafterer An- und Abbau statt hat bezw. die allgemeinen Regulationen Änderungen erfahren. Wir bringen damit eine ganze Reihe von Tatsachen der Onkologie, besonders auch die Rolle des Alters in der Geschwulstentstehung mit der vorgetragenen Hypothese in Einklang. Dass dieser Einklang auch bezüglich der Geschwulstentwickelung aus versprengten, abnorm persistierenden Keimen, aus Gewebsmissbildungen etc. herzustellen ist, wurde schon angedeutet. Es führen zur Blastomatose nur jene Aberrationen oder Missbildungen, bei deren Zustandekommen primäre pathologische Zellvariationen im Spiele waren.

Von Bedeutung ist ferner die Möglichkeit, mit Hilfe unserer Hypothese die Beziehungen der Regeneration und Hyperplasie zur Geschwulstbildung verständlich zu machen. Jedes Neoplasma ist ein Produkt aus äusseren und inneren Wachstumsursachen. Die immanente Wachstumsenergie, ein durch Phylo- und Ontogenese bestimmter Faktor, ist bei den verschiedenen Geweben und Organen eines und desselben Individuums sehr verschieden, und es wechselt auch die Wachstums- und Reproduktionsenergie eines bestimmten Gewebes oder Organes in weiten Grenzen von Individuum zu Individuum. Wie kein Mensch dem anderen völlig gleich ist, so auch kein Organ dem entsprechenden eines anderen Menschen, so auch keine Gewebszelle der gleichartigen eines anderen Organismus. Das zeigt uns die

[1]) Haaland konnte durch Erhitzung eines Mischtumors bei seinen Impfversuchen die Wachstumsenergie der Geschwulstzellen herabsetzen, ferner die karzinomatösen Komponenten der Geschwulst zum Verschwinden bringen, weiter grössere Polymorphie der Zellen, Riesenzellbildung und pathologische Mitosen von Sarkomzellen erzeugen. Aber biologisch wesentlich anders wurden die Geschwulstzellen nicht; es handelte sich nur um Wachstumsbeeinflussungen in quantitativer Beziehung und um untergeordnete morphologische Abweichungen.

moderne Immunitätsforschung mit ihren spezifischen Iso-Präzipitinen, Isolysinen usw. zur Genüge. Die äusseren Ursachen können die immanente Wachstums- und Vermehrungsfähigkeit nur mehr oder weniger beschränken oder freigeben, nicht neue und ganz besondere Wachstumsfähigkeit erzeugen. Je nach der ererbten oder angeborenen, normalen oder abnormen Wachstumsenergie eines Gewebes oder Organes, wird daher ein gleicher äusserer Wachstumsreiz verschieden beantwortet — es tritt mehr oder weniger vollkommene oder luxuriierende Regeneration, oder ein hyperplastischer Prozess, typisches oder atypisches Geschwulstwachstum ein. Es kann auch aus den beiden ersteren die letztere hervorgehen; man darf diesen Übergang aber nicht so auffassen, dass ein von Hause aus qualitativ völlig normales, regenerierendes oder hyperplastisches Gewebe, durch irgendwelche exogene Noxe veranlasst, seine biologische und morphologische Eigenart von Grund aus ändere, sondern das Gewebe enthält primär die inneren Bedingungen zur Geschwulsentartung, nur verhindern äussere Verhältnisse eine Zeit lang die Manifestation dieser pathologischen Entwickelungsmöglichkeit. In gleicher Weise ist der hier und da beobachtete Übergang gutartiger Tumoren in heterotypische maligne Blastome zu verstehen.

Lubarsch führt die krebsige Entartung von Dermoiden des Ovariums, die Entwickelung maligner Tumoren aus Naevis, aus versprengten Nebennieren, ferner die Chorionepitheliome an. Alle diese Beispiele zeigten, dass die betreffenden Zellen zunächst die Qualitäten zu normaler Entwickelung besessen hätten und dass sie erst später, oft viele Jahre, nachdem sie zu wachsen aufgehört hätten, maligne geworden seien, also andere biologische Eigenschaften erworben hätten. Ich sehe aber gar keinen genügenden Grund gegen die Annahme, das Zellen mit abnormen idioplastischen Qualitäten sich zunächst normal entwickeln — nämlich in dem Falle, dass für die Auslösung der abnormen Fähigkeiten nicht die nötigen Bedingungen gegeben sind. Die Zellen können ja normale Eigenschaften neben abnormen besitzen (s. o.).

Ferner vermag unsere Hypothese die bemerkenswerten — wenn auch seltenen — Beobachtungen von Metastasenbildung bei solchen Geschwülsten, die sonst als gutartig gelten und die auch morphologisch dem Verhalten gutartiger Neoplasmen entsprechen, dem Verständnis näher zu rücken. Ja gerade an diesem Beispiel zeigt sich, dass die besondere pathologische Eigenart einer Zelle oder eines Gewebes nicht notwendig morphologisch für uns erkennbar sein muss. Solche sonst gutartige Geschwülste metastasieren nicht etwa deshalb, weil ihre Zellen im Laufe des Geschwustwachstums neue Eigenschaften erwerben, die sie befähigen, jene selbständigere Existenzfähigkeit und grössere Wachstumsenergie an den Tag zu legen, die sonst nur den Zellen maligner Geschwülste eignet; sondern die betr. Zellen enthalten solche Eigenschaften von vornherein und leben sie bei der ersten geeigneten Gelegenheit, z. B. beim Hineingelangen in Blut- und Lymphgefässe, aus.

Unsere Hypothese passt auch auf jene Geschwülste, die nicht, wie das gewöhnlich der Fall ist, solitär, von einem engbegrenzten Bezirk des Körpers, monozentrisch ausgehen, sondern eine multizentrische Entwickelung aufweisen, bezw. primär multipel in einem Organ oder System (Haut-, Knochen-, Nervensystem) auftreten. In solchen Fällen sind eben die pathologischen Zellvariationen weiter verbreitet, eine bestimmte Gewebskomponente eines ganzen Organs oder Systems ist pathologisch variiert. Je früher die Variation in der embryonalen Entwickelung der betr. Organe und Systeme auftrat, desto mehr wird die abnorme Qualität in dem bezüglichen Körperabschnitt generalisiert sein. Ist gar die für ein bestimmtes Organ oder System gültige Determinante in der befruchteten Eizelle (z. B. infolge einer pathologischen Variation des Keimplasmas selbst) abnorm — sagen wir: blastomatös disponiert — dann wird die fehlerhafte Qualität nicht nur in dem ganzen, von der betreffenden Determinante abhängigen Organ oder System überall gegenwärtig sein, sondern sie kann in dem gedachten Falle auch erblich auf die Deszendenten übertragen werden (Geschwülste mit vererbbarer Anlage). Ja, es ist wenigstens theoretisch denkbar, dass eine pathologische Variation des ganzen Keimplasmas — also nicht bloss einzelner, sondern aller Determinanten in einer solchen Richtung zustande kommen kann, dass der daraus hervorgehende Organismus die Disposition zu geschwulstmässigem Wachstum ganz allgemein in allen seinen Teilen enthält. Die Fälle sind ja allerdings selten, in welchen ein Mensch in vielen Organen selbständige und verschiedenartige Geschwülste beherbergt, aber sie geben doch zu bedenken, ob neben einer lokalen oder regionären, auf ein Organ oder System beschränkten Geschwulstdisposition nicht auch manchmal eine Allgemeindisposition angenommen werden darf, in dem Sinne, dass infolge einer Variation des Keimplasmas pathologische Zellqualitäten auf allen Stadien der Entwickelung zustande kämen.

Und noch einmal! — solche Dispositionen brauchen für uns nicht morphologisch fassbar zu sein. Einem Neugeborenen, der ein Riese wird, kann man es selbst bei genauester mikroskopischer Analyse seiner Teile nicht ansehen, dass die Gewebe die Fähigkeit zu einem abnormen quantitativen Wachstumsexzess enthalten; dasselbe gilt von dem sog. partiellen Riesenwuchs. Cohnheim hat schon auf diese Beispiele hingewiesen. Die Gewebe können also für unsere Sinne ganz normal gebildet erscheinen, und doch sind pathologische Qualitäten in ihnen gegenwärtig, die nur ausgelöst zn werden brauchen.

Das Charakteristische einer jeden Geschwulstbildung ist, wie wir gesehen haben, die selbständige Existenzfähigkeit der Geschwulstzellen [1];

[1] Ein gutes Beispiel für die Erhaltung der selbständigen Existenzfähigkeit der Zellen bei der Geschwulstentwickelung sind die sog. Embryome. Man führt sie auf versprengte Blastomeren aus den ersten Teilungsstadien der befruchteten Eizelle zurück. Ich

je grösser diese ist, desto geringer ist die Neigung zur Bildung geordneter Verbände, organoider Komplexe — in den bösartigsten Neoplasmen hört überhaupt jeder Altruismus, jede Korrelation, jede Beschränkung, jede Regulation beim Wachstum auf; die Selbständigkeit und der Egoismus der Zellen ist so gross, dass sie in fremdes Gewebe eindringen, das Muttergewebe zerstören, dass sie nach Verschleppung fast überall die Bedingungen für ihre Existenz und für neues Wachstum finden und ihren rücksichtslosen Angriff auf die Nachbargewebe von neuem durchführen.

Die Selbständigkeit ist es aber gerade, die den Zellen in der Ontogenese bei der Differenzierung abhanden kommt. Der Gesamtstoffwechsel der befruchteten Eizelle wird bei der Differenzierung der einzelnen Zellgenerationen gewissermassen in seine Komponenten zerlegt; so übernehmen die einzelnen Zellen gewisse Seiten des Gesamtstoffwechsels und geraten dadurch in Korrelation und Abhängigkeit voneinander. Behalten Zellen oder ganze Zellgenerationen eine grössere oder geringere Selbständigkeit, dann sind sie zu geschwulstmässigem Wachstum disponiert, und sie werden bei irgendwelchen Gelegenheitsursachen (oder spontan, unter Umständen auch gar nicht) ihren idioplastischen Fehler offenbaren. Dieser Fehler wird sich dann in der Form eines abnormen Stoffwechsels zeigen. Sind wir doch — Marchand hat das Verdienst, hierauf besonders hingewiesen zu haben — gerade bei den malignen Geschwülsten geneigt, analoge Verhältnisse, wie sie bei der Wirkung von Cytotoxinen, Hämolysinen vorliegen, anzunehmen und uns vorzustellen, dass die Geschwulstzellen schädliche, gewebsauflösende Stoffe produzieren, Toxine, Fermente, durch welche sie den Bestand der normalen Gewebe angreifen [1]). Auch die oft ganz auffallenden spezifischen Reaktionen der präformierten Gewebe gegenüber den Geschwulstzellen sprechen für die Gegenwart ganz bestimmter toxischer Körper. Dass die Geschwülste ihren eigenen, vom übrigen Organismus unabhängigen Stoffwechsel haben, das zeigen jene Fälle, wo das Wachstum der Blastome trotz aller Abnahme der Gesamtfunktionen und des Gesamt-

---

bin aber der Ansicht, dass wenigstens die Embryome der Geschlechtsdrüsen auch sehr wohl als parthenogenetische Bildungen aufgefasst werden können. Dann hätten wir wiederum den Fall, dass Sexualzellen eine abnorme selbständige Entwickelungsfähigkeit bewahrt hätten, die ihnen sonst in der Phylogenese allmählich verloren gegangen ist. Es entwickeln sich Ei- oder Samenzellen mit Umgehung des Befruchtungsaktes (und vielleicht auch der Reduktion) selbständig zu embryoiden Geschwülsten.

[1]) Blumenthal, der bei früheren Untersuchungen des Stoffwechsels bei Krebskranken kein spezifisches Gift finden konnte, berichtet neuerdings über ein spezifisches Ferment, welches Eiweisskörper zerstört. Dieser Befund sei ein auf chemischen Wege gelieferter Beweis für eine biologische Änderung (? Verf.) der Krebszellen. Vergl. auch die Mitteilungen von Wolf, Neuberg über toxische Eigenschaften der Krebszellen.

stoffwechsels des Körpers unbehindert weiter geht. Das gilt nicht nur für die bösartigen Neoplasmen; auch ein Lipom wird nicht kleiner, sondern wächst weiter, wenn auch sonst überall im Körper Abnahme des Fettes erfolgt.

Ich will hier noch der bemerkenswerten Ansicht gedenken, die v. Hansemann kürzlich über das Wesen der Geschwülste geäussert hat. Er geht von der Knospenbildung bei Pflanzen und gewissen Tieren aus; aus jedem Teil eines solchen Tieres (Wasserpolypen z. B.) oder einer Pflanze kann bei der Knospung ein ganzes neues Individuum gebildet werden. Hier hat also jede Zelle des betreffenden Tieres die erblichen Eigenschaften, welche zur Erzeugung eines ganzen neuen Individuums nötig sind, voll bewahrt. Diese Knospenbildung und die Regeneration sind nur graduell, nicht prinzipiell verschieden. Neben den Tieren, bei welchen Knospung vorkommt, gibt es solche, welche nur Teile (Schwanz, Extremitäten) des Ganzen regenerieren können, und schliesslich solche, welche nicht mehr grössere komplexe Teile, sondern nur noch Gewebsarten regenerieren. Geschwülste finden sich nun nach v. Hansemann vorzugsweise bei Tieren, welche nur geringe Regenerationsfähigkeit besitzen; derselbe Reiz, der bei niederen Tieren die Neubildung eines Organs oder Körperteils hervorrufe, könne bei höheren Tieren nur eine Geschwulst erzeugen. Trifft dieser Reiz eine Zelle von geringerer Differenzierung, so entstehe auch bei höheren Tieren eine kompliziertere Bildung; bei sehr geringer Differenzierung einer Zelle könne ihre Geschwulstleistung der Knospung gleichen (vergl. die Teratome!). So könne man eine ganze Kette von Erscheinungen verstehen, die von den Teratomen durch die Reihe der Mischgeschwülste bis zu den einfachsten, nur aus einer Zellart bestehenden Blastomen reiche; letztere gingen aus weitgehend spezifisch differenzierten Zellen hervor. Man sehe denn auch, dass von den am höchsten spezifisch differenzierten Zellen des Körpers (Ganglienzellen, Muskelzellen, Leberzellen, Nierenzellen) am seltensten Geschwülste hervorgingen. Wenn Zellen durch irgendwelche Ursachen auf einen geringeren Grad von Differenzierung zurückgingen, „anaplastisch“ würden, so würden sie wucherungsfähiger und könnten durch irgend einen beliebigen Reiz zur Wucherung auch wirklich gebracht werden. Hier bleibt aber immerhin — und darüber ist sich auch v. Hansemann klar — die Frage offen: Was ist die Ursache der Anaplasie; warum werden die Zellen anaplastisch und warum ist der Grad der Anaplasie in den einzelnen Fällen so verschieden? Da v. Hansemann an einer anderen Stelle sagt: Geschwulstbildung sei „Zellwucherung oder Regeneration mit Hervortreten latenter Eigenschaften der Zellen“, könnte man meinen, er nähere sich meiner hier vorgetragenen Auffassung bedeutend. Aber es geht aus allen sonstigen Ausführungen dieses Forschers hervor, dass er nicht primäre, angeborene, latente Fehler der Zellen, sondern erworbene meint, dass er eine Entdifferenzierung (Anaplasie) fertig differenzierter voll ausgereifter Zellen annimmt. Und darin trennen sich unsere Auffassungen.

Angeborene, manchmal ererbte pathologische Variationen der Zellen stellen also nach meiner Hypothese die eigentliche Grundlage aller echter Blastome, der gutartigen sowohl, wie der malignen[1]), dar.

Aus dem Kampf der bei der Amphimixis der Keimzellen zusammentretenden Ahnenerbmassen gehen die individuellen Variationen (vielleicht auch Mutationen im Sinne von de Vries) hervor und aus diesen Variationen entwickeln sich durch das Selektionsprinzip die neuen Arten. Ein Kampf der Teile (Roux) spielt sich aber auch

1) Das betone ich besonders Lubarsch gegenüber, der zu glauben scheint, ich beschränke meine Ansicht einseitig auf die bösartigen Geschwülste.

im Individuum selbst ab, ein Kampf zwischen den sich entwickelnden Zellen, Geweben und Organen vom Moment der ersten Teilung der Eizelle an. Auch dieser Kampf schafft neue Variationen, günstige und ungünstige. Eine ungünstige ist es, wenn Zellen bei der Differenzierung eine zu grosse Selbständigkeit in bezug auf Ernährungs-, Wachstums- und Funktionsverhältnisse bewahren, oder — anders ausgedrückt — an bestimmten Seiten ihres lebendigen Stoffwechsels ungenügende Beschränkung erleiden. Es werden so biologisch eigenartige Zellen zustande kommen, die nach der Art und dem Grade ihrer Abweichung vom normalen Wege, entweder spontan oder, wenn sie durch irgendwelche Gelegenheitsursachen zum Wachstum gebracht werden, in selbständiger Weise ein Material aufbauen, das morphologisch ein mehr oder weniger treues oder verzerrtes Spiegelbild der Formen darstellen wird, welche in dem Normal-Bauplan des Körpers enthalten sind und das auch physiologisch (in bezug auf seinen Stoffwechsel) dem Normaltypus mehr oder weniger gleicht oder sich von ihm entfernt.

Diese Geschwulsthypothese hat wenigstens den einen Vorzug, dass sie auf alle Tatsachen der Geschwulstlehre passt und mit keiner einzigen in Widerspruch steht. Sie kann das verborgene Rätsel der Geschwulstbildung nicht lösen wollen; denn selbst wenn es sicher wäre, dass pathologische Zellvariationen die Grundlage der Geschwülste bildeten, so bliebe ja immer noch die Frage nach der Ursache dieser pathologischen Variationen. Möglich, dass die Entwickelungsmechanik tiefere Einblicke in die Bedingungen der organischen Gestaltungen vermitteln wird und dass dann auch die Ursachen der pathologischen Entwickelung, der Missbildungen und Geschwülste, unserem Verständnis näher gerückt würde. Aber bis dahin hat es noch gute Wege.

Litteraturverzeichnis.

1. Albrecht, E., Sitzungsber. d. Ges. f. Morphol. u. Phys. München. 1901. Heft 2.
2. — Monatsschr. f. Geburtshilfe u. Gyn. XX. 1.
3. — Verh. d. deutsch. path. Ges. 1904. Berlin.
4. — Verh. d. deutsch. path. Ges. 1904. Breslau.
5. — Hans, Prag. Zeitschr. f. Heilk. 1902. H. 4. Abt. pathol. Anat.
6. Apolant, Erlich und Haaland, Berl. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 2.
7. Aschoff, Zeitschr. f. Krebsforschung I/2. 1903.
8. — Deutsche med. Wochenschr. 1902. Nr. 24.
9. Beard, Berl. klin. Wochenschr. 1903. Nr. 30.
10. — Zentralbl. f. Pathologie. XIV. 1903. Nr. 13.
11. Behla, Zentralbl. f. Bakteriol. Abt. I. XXIII. 1898.
12. Beneke, Berl. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 36/37.

13. Borrmann, Verh. d. deutsch. path. Gesellschaft Kassel 1903.
14. Borst, Die Lehre von den Geschwülsten. 2 Bde. Wiesbaden b. Bergmann. 1902. Hier die Literatur bis 1902.
15. Burchhardt, Korresp. d. thüring. Arztever. 1894.
16. Ehrlich und Apolant, Berliner klin. Wochenschrift 1905. Nr. 28.
17. Ernst, Verh. d. deutsch. pathol. Gesellschaft Meran 1905.
18. — Ziegler's Beitr. z. path. Anat. VII. Suppl. 1905.
19. Feinberg, Wien. klin. Wochenschr. 1903. Nr. 45/46.
20. Goebel, Volkmann's klin. Vortr. Nr. 403. (Serie 14, Heft 13). 1905.
21. Haecker, V., Biolog. Zentralbl. XXIV. Nr. 24. 1904.
22. v. Hansemann, Zeitschr. f. Krebsforschung. 3. Bd. H. 4.
23. — Berl. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 12/13, Nr. 14/15 u. Nr. 43.
24. — Biolog. Zentralbl. XXV. Nr. 5 1905. und XXIV. Nr. 5 1904.
25. Hasse, C., Morphol. u. Heilkunde. Leipzig bei W. Engelmann. 1897.
26. Henke, Berl. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 14.
27. — Verh. d. deutsch. path. Ges. Berlin 1904.
28. — Virchow's Archiv. 181. 1905.
29. Hertwig, R., Festschrift f. Haeckel. Bemerkungen zur Ätiol. d. Geschwülste.
30. Israel, Archiv f. klin. Chir. 67. Bd. Heft 3. 1902.
31. Kelling, Wien. med. Wochenschr. 1903. Nr. 30.
32. — Zeitschr. f. Krebsforschuug. Bd. 3.
33. — Münch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 21 und 22. 1904. Nr. 24.
34. Küster, E., Münch. med. Wochenschr. 1904. Nr. 46.
35. Loeb, L., Pathol. Soc. of Philadelphia Dez. 1903.
36. — Virchow's Arch. 172. 1903.
37. — Virchow's Arch. 167. 1902.
38. — Zentralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Bd. XXXVII. 1904. Originale.
39. Lubarsch, Pathol. Anat. u. Krebsforschung. Wiesbaden b. Bergmann.
40. — in Lubarsch-Ostertag's Ergebnissen d. path. Anat. Wiesbaden b. Bergmann 1897 und Bd. X. 1906.
41. Lyon, Report of the Cancer Lab. of the New-York States Board of Health. 1903.
42. Marchand, Deutsche med. Wochenschr. 1902. Nr. 39/40.
43. Medizinische Klinik. 1905. Nr. 17, 20, 22.
Aufsätze von Aschoff, Ziegler, Marchand, Ribbert, Czerny, Henke, Backford.
44. Meyer, R., in Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse d. path. Anat. 9. Jahrg. 2. Abt. über 1903.
45. Orth, Berl. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 11/12.
46. Podwyssotzki, Zeitschr. f. klin. Med. 47. Bd. H. 3 u. 4. 1906.
47. Ribbert, Geschwulstlehre. Bonn bei Cohen. 1904.
48. — Zeitschr. f. Krebsforschung. Bd. 3.
49. Rössle, Münch. med. Wochenschr. 1904. Nr. 30—32.
50. — Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 27. u. 1906. Nr. 3.
51. Schaper, Archiv f. Entwickelungsmechanik. XIX. 4. 1905.
52. Schaper und Cohen, Archiv f. Entwickelungsmechanik. XIX. 3. 1905.
53. Schütz, Archiv f. Dermat. u. Syph. 62. Bd. 1902.
54. Schwalbe, E., Die Morpholog. d. Missbildungen. I. 1905. Jena b. Fischer.


Antisclerosin.
Bestes Prophylacticum
Neueste Medication bei Arteriosclerose
an Stelle der Jnjectionen mt Trunecekschem Serum:
Burwinkel, Nauheim, Vortrag b. Balneologenkongress 1905.
(Berliner Klinische Wochenschrift 1905 Nr. 16).
Den Jodpräparaten überlegen!
Hofrath Dr. Goldschmidt, Bad Reichenhall
(Deutsche Praxis 1903), Generalstabsarzt Dr. v. Zgórski
(Repertorium der Praktischen Medizin 1904, Okt.).
Sammelreferat: Wiener mediz. Presse 1904, Jan.
(Dosis 2 Tabl., pro die: 6 Tabl.).
Originalpackung (25 Tabl.) Mk. 1.50 in den Apotheken.
Literatur zu Diensten.
Versuchsquantum für die Herren Aerzte zu ermässigtem Preise.
Fabrik pharmazeut. Präparate Wilh. Natterer,
München II.



Druckerei von H. Stürtz